

This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

### Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + Refrain from automated querying Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + Keep it legal Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

#### **About Google Book Search**

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <a href="http://books.google.com/">http://books.google.com/</a>



#### Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

#### Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + Beibehaltung von Google-Markenelementen Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

### Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <a href="http://books.google.com">http://books.google.com</a> durchsuchen.



Gift

...

.

.

•

•

### LEHRBUCH

DER

# HYSIOLOGISCHEN CHEMIE.



## LEHRBUCH

DER

# **YSIOLOGISCHEN CHEMIE**

VON

OLOF HAMMARSTEN, 841-1932

EHEM. PROFESSOR DER MEDIZINISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

AN DER UNIVERSITÄT UPSALA.

CHSTE VÖLLIG UMGEARBEITETE AUFLAGE.

MIT EINER SPEKTRALTAFEL.

WIESBADEN. VERLAG VON J. F. BERGMANN. 1907. Nachdruck verboten. Übersetzungen in fremde Sprachen vorbehalten.

Published October 1, 1906, Privilege of copyright in the United States reserved under the Act approved March 3, 1905 by J. F. Bergmann.

### Vorwort zur sechsten Auflage.

z der, seit dem Erscheinen der fünften Auflage verflossenen it ist, infolge der gewaltigen Produktion auf den verschiedenen der physiologischen Chemie, auch diesmal eine gründliche sämtlicher und Umarbeitung der meisten Kapitel notwendig Infolge desselben Umstandes war es auch nicht länger mög-Vergrösserung des Umfanges des Buches zu vermeiden, und rechend ist auch diese Auflage etwas stärker als die vorige. on mehreren Seiten ausgesprochenem Wunsche gemäss habe Auflage ein Autorenregister beigefügt, im übrigen ist aber des Buches unverändert geblieben.

ala, 8. September 1906.

Olof Hammarsten.



### Kapitelübersicht.

	Erstes Kapitel.	Seite
		. 1
	Zweites Kapitel.	. 27
	Detail Was to 1	. 21
	Drittes Kapitel.	. 104
	Viertes Kapitel.	
		131
	Fünftes Kapitel.	
		140
	Sechstes Kapitel.	
•		170
	Siebentes Kapitel.	
Transsudate und	Exsudate	250
	Achtes Kapitel.	
•		280
	Neuntes Kapitel.	340
•	Zuhatan Kanital	340
<b>su</b> bstan <b>z</b> gruppe	Zehntes Kapitel.	429
11	Elftes Kapitel.	
•		. 448
	Zwölftes Kapitel.	
<b>10</b>		480

	_		
v	ı	•	•

### Kapitelübersicht.

													Seite
	I	Oreizehnto	s Kap	itel.									Cerre
Die Fortpflanzun	georgane	· · · ·							•		•		496
	v	ierzehnt	es Kap	itel.									
Die Milch				٠.									515
	F	ünfzehnt	ев Кар	itel.									
Der Harn													542
	S	echzehnte	в Кар	itel.									
Die Haut und ih	re Ausscheidungen												684
	s	Si <b>e</b> bzehnte	s Kapi	itel.									
Chemie der Atm	ang												695
	A	chtzehnte	es Kap	itel.									
Der Stoffwechsel l	ei verschiedener Na	hrung und d	er Beda	rf des Y	[ensc	hen	an i	Nahi	rung	gast	offe	'n	714
Tabelle I.	Nahrungsmittel												772
Tabelle II.	Malzgetränke .												774
Tabelle III.	Weine und ander	e alkoholisci	he Getri	inke									775
Nachträge .													776
	s Sachregister												
•	•												
Alphabetische	s Autorenregi:	ster .											805

### Erstes Kapitel.

### Einleitung.

in Gesetze von der Erhaltung der Materie und der Energie ergibt lebenden Wesen, die Pflanzen und Tiere, weder neue Materie Sie sind nur darauf hinnoch neue Energie erzeugen können. schon vorhandene Materie von aussen aufzunehmen und zu verschon gegebenen Energieformen in neue umzusetzen.

r wenigen, ihr als Nährstoffe dienenden, verhältnismässig einfachen , hauptsächlich Kohlensäure und Wasser nebst Ammoniakverbin-Nitraten und einigen Mineralstoffen, baut die Pflanze die ungemein engesetzten Bestandteile ihres Organismus - Eiweissstoffe, Kohle-Harze, organische Säuren u. a. — auf. Die chemische Arbeit Pflanze muss also, wenigstens der Hauptsache nach, eine Synthese kommen in ihr daneben in grossem Umfange auch Reduktions-Durch die strahlende Energie der Sonne wird nämlich in den der Pflanze aus der Kohlensäure und dem Wasser Sauerstoff ad diese Reduktion wird allgemein als Ausgangspunkt der folgenbetrachtet. In erster Linie soll hierbei nach einer von A. BAEYER<sup>1</sup>) Hypothese Formaldehyd entstehen,  $CO_2 + H_2O = CH_2O + O_2$ , durch Kondensation in Zucker übergeht, der dann zum Aufbau dient. Die bei der obigen Spaltung wirksame Energie der Sonne erbei nicht verloren. Sie geht nur in eine andere Form über als chemische Energie in den durch Synthese neu gebildeten Vergespeichert.

liegen die Verhältnisse bei den Tieren. Für ihr Dasein sind direkt, wie die Pflanzenfresser, oder indirekt, wie die Fleisch-Pflanzenwelt hingewiesen, aus welcher sie die 3 Hauptgruppen Vorgange thrsubstanz, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette aufnehmen. von denen die Proteinsubstanzen und die Fette die Hauptmasse

d. chem. Gesellsch. 8.

der festen Stoffe des Tierkörpers darstellen, unterliegen nun ihrerseits in dem tierischen Organismus einer Spaltung und Oxydation, welche als wesentlichste Endprodukte gerade die obengenannten sauerstoffreichen und energiearmen Hauptbestandteile der Pflanzennahrung, Kohlensäure, Wasser und Ammoniakderivate liefern. Die chemische Energie, welche teils von dem freien Sauerstoffe und teils von den obengenannten, zusammengesetzten chemischen Verbindungen repräsentiert ist, wird dabei in andere Energieformen, in Wärme und mechanische Arbeit umgesetzt. Während in der Pflanze vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen verlaufen, durch welche unter äusserer Energiezufuhr komplizierte Verbindungen mit grossem Energieinhalt entstehen, kommen also umgekehrt in dem Tierreiche vorwiegend Spaltungs- und Oxydationsprozesse vor, welche zu einer Umsetzung von - wie man früher sagte - chemischer Spannkraft in lebendige Kraft führen.

Kein durchzwischen Pflanzen und Tieren.

Dieser Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen darf jedoch nicht überschätzt oder so gedeutet werden, als bestände ein scharfer Gegensatz zwischen Dies ist nicht der Fall. Es gibt nicht nur niedere, chlorophyllfreie Pflanzen, welche hinsichtlich der chemischen Prozesse gewissermassen Zwischenglieder zwischen höheren Pflanzen und Tieren darstellen, sondern es sind übergreifender grieder zwischen höheren Pflanzen und Tieren bestehenden Unterschiede mehr quantitativer als qualitativer Art. Wie für die Tiere ist auch für die Pflanzen der Sauerstoff unentbehrlich. Wie das Tier nimmt auch die Pflanze — im Dunkel und durch ihre nicht chlorophyllführenden Teile - Sauerstoff auf und scheidet Kohlensäure aus, während im Lichte in den grünen Teilen der Oxydationsprozess von dem intensiveren Reduktionsvorgange verdeckt wird. Wie bei Tieren findet auch bei Gärungen durch pflanzliche Organismen eine Wärmebildung statt und selbst bei höheren Pflanzen — wie bei den Aroideen bei der Fruchtsetzung - ist eine nicht unbedeutende Wärmeentwickelung beobachtet worden. Umgekehrt kommen im Tierorganismus neben Oxydationen und Spaltungen auch Reduktionsprozesse und Synthesen vor. Der Gegensatz, welcher anscheinend zwischen Tieren und Pflanzen sich vorfindet, besteht also eigentlich nur darin, dass bei jenen vorwiegend Oxydations- und Spaltungsprozesse, bei diesen dagegen vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen bisher beobachtet worden sind.

Das erste Beispiel synthetischer Prozesse innerhalb des tierischen Organismus lieferte Wöhler 1) im Jahre 1824, indem er zeigte, dass in den Magen eingeführte Benzoesäure nach einer Paarung mit Glykokoll (Aminoessigsäure) als Hippursäure im Harne wieder erscheint. Nach der Entdeckung dieser Synthese, welche durch die folgende Gleichung ausgedrückt werden kann:

 $C_0H_5$ .  $COOH + NH_2$ .  $CH_2$ .  $COOH = NH(C_0H_5$ . CO).  $CH_2$ .  $COOH + H_2O$ Glykokoll Hippursäure

und welche gewöhnlich als Typus einer ganzen Reihe von anderen, mit Wasser-

<sup>1)</sup> BERZELIUS, Lehrb. d. Chemie, übersetzt von WÖHLER. 4. Dresden 1831. S. 356. Abt. 1.

rbundenen, im Tierkörper verlaufenden Synthesen betrachtet wird, ist ler bekannten Synthesen im Tierreiche allmählich bedeutend vermehrt Viele dieser Synthesen hat man auch ausserhalb des Organismus durchgeführt und wir werden in dem Folgenden wiederholt tierische kennen lernen, über deren Verlauf wir völlig im klaren sind. Ausser ier studierten Synthesen kommen jedoch im Tierkörper auch andere , welche von der allergrössten Bedeutung für das Tierleben sind-1 Art wir aber nichts Sicheres wissen oder höchstens Vermutungen Zu diesen Synthesen sind beispielsweise zu zählen: die Neuroten Blutfarbetoffes (des Hämoglobins), die Entstehung der ver-Eiweissstoffe aus einfacheren Substanzen und die Fettbildung aus Dieser letztgenannte Vorgang, die Fettbildung aus Kohleliefert auch das Beispiel eines in grossem Massstabe im Tierkörper en Reduktionsvorganges.

körper.

her war man allgemein der Ansicht, dass die tierischen Oxy-1 vorwiegend in den tierischen Säften verlaufen, während man heutmentlich seit den Untersuchungen von PFLUGER und seinen Schülern 1), Die Oxying ist, dass sie an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. verlaufen in diese Oxydationen in den Formelementen verlaufen und durch welche elementen. zustande kommen, darüber weiss man nur wenig Sicheres.

an ein Stoff von dem neutralen Sauerstoffe bei gewöhnlicher Temperatur Körpertemperatur oxydiert wird, nennt man den Stoff leicht oxydabel oxydabel und den Vorgang nennt man eine direkte Oxydation oder lation. Nun ist der Sauerstoff der Luft wie auch derjenige des atraler, molekulärer Sauerstoff und die alte Annahme, dass in dem 18 Ozon vorhanden sei, hat man, als aus mehreren Gründen unhalt-Andererseits sind aber auch die Hauptgruppen der organihrstoffe - Kohlehydrate, Fett und Eiweiss - von denen die zwei nten die Hauptmasse des Tierkörpers darstellen, keine autoxydablen n. Sie sind im Gegenteil bradoxydable (TRAUBE) oder dysoxydable ie sind also dem neutralen Sauerstoffe gegenüber fast indifferent, und ich demnach, wie eine Oxydation dieser und anderer dysoxydablen Tierkörper überhaupt möglich sei.

Oxyda-

Erklärung hat man sehr allgemein eine Aktivierung des Sauerund eine hierdurch bedingte sekundäre Oxydation angenommen. rydation soll nämlich eine Spaltung von neutralem Sauerstoff statt-Die autoxydable Substanz spaltet das Sauerstoffmolekül und Aktivierung des Sauersich mit dem einen Sauerstoffatome, während das andere, freigewordene aktiver Sauerstoff die Oxydation von gleichzeitig vorhandenen dys-

stoffes.

lan vergl. hierüber besonders die Aufsätze von PFLÜGER in seinem Archiv 6 und fratze von Finkler, ebenda 10 und 14, und von Oertman ebenda 14 und 15. HOPPE-SEYLER in PFLUGERS Archiv 7.

oxydablen Substanzen bewirken kann. Eine solche, erst sekundär eintretende Oxydation nennt man eine indirekte oder sekundäre Oxydation. Durch die Annahme einer solchen Aktivierung des Sauerstoffes mit sekundärer Oxydation hat man nun in verschiedener Weise die tierischen Oxydationen zu erklären versucht.

Von Pelüger und einigen anderen Forschern wird die Ursache der tierischen Oxydationen in der besonderen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses oder der lebendigen Protoplasmasubstanz gesucht. Das Eiweiss, wie es ausserhalb des Organismus oder in den tierischen Säften vorkommt, ist nach ihnen "totes Eiweiss" oder jedenfalls etwas wesentlich anderes als das in dem lebendigen Protoplasma vorhandene "lebendige Eiweiss" (Pflüger), "aktive Eiweiss" (LOEW) oder "Biogen" (VERWORN). Dem gewöhnlichen toten Eiweisse gegenüber zeichnen sich diese lebendigen Protoplasmamoleküle durch eine grosse Labilität und somit durch eine grössere Neigung zu intramolekulärer Umlagerung der Die Ursache dieser grösseren inneren Beweglichkeit hat PFLUGER in dem Vorhandensein von Zyan und LATHAM in der Gegenwart einer Kette von Zyanalkoholen im Eiweissmoleküle gesucht. VERWORN 1) dagegen nimmt eine intramolekuläre Einfügung des Sauerstoffes in ein hypothetisches grosses Protoplasmamolekül, das "Biogenmolekül" an, welches als Sauerstoff-rezeptor oder -translator eine Stickstoff- oder Eisenverbindung und als Oxydationsmaterial eine nach dem Typus der Kohlehydrate von Aldehydcharakter gebaute Seitenkette enthalten soll.

Die Hypothese von Loew.

and total

Nach Loew<sup>2</sup>), welcher durch besondere Untersuchungen und mehrere toxikologische Beobachtungen seine Ansicht gestützt hat, soll die Labilität der aktiven Eiweissmoleküle durch das gleichzeitige Vorhandensein von Aldehydund labilen Amidogruppen in denselben bedingt sein. Diese Gruppen kommen in dem aktiven Eiweisse getrennt vor, und wenn sie miteinander sich verbinden, stirbt das Protoplasma, denn die Moleküle gehen in den stabilen Zustand, in totes Eiweiss über. Es wirken in der Tat auch alle Substanzen, welche mit Aldehyden und mit labilen Amidogruppen reagieren, als Gifte auf lebende Zellen ein.

LOEW hat ferner zusammen mit BOKORNY gezeigt, dass in vielen Pflanzen eine sehr labile Reserveproteinsubstanz vorkommt, welche gewissermassen eine Zwischenstufe zwischen Eiweiss und organisierter, lebendiger Substanz darstellt.

Je nach der Art und Weise, wie man sich den Bau der labilen Protophasmamoleküle denkt, kann man auch den Oxydationsvorgang in verschiedener Weise sich vorstellen. Wenn aber das lebendige Protoplasmaeiweiss nicht wie Eiweiss in gewöhnlichem Sinne zu dem neutralen Sauerstoffe indifferent sich verhält, kann man eine Spaltung von Sauerstoffmolekülen durch dasselbe annehmen.

Oxydation durch lebendiges Eiweiss.

<sup>1)</sup> PFLUGER in seinem Archive 10; LATHAM, Brit. Med. Journal 1886; VERWORN, Die Biogenhypothese, Jena 1903.

<sup>2)</sup> LOEW und BOKORNY, PFLÜGERS Archiv 25; O. LOEW ebenda 80 und namentlich O. LOEW, The energy of living protoplasm, London 1896.

ss würde hierbei sich selbst oxydieren, während andererseits durch die men Sauerstoffatome eine sekundäre Oxydation von anderen, schwer Substanzen zustande kommen könnte.

r anderen Ansicht gemäss soll indessen eine Aktivierung des Sauerder Weise zustande kommen, dass durch Zersetzungsvorgänge in den reduzierende Substanzen entstehen, welche die neutralen Sauerstoffspalten, mit dem einen Sauerstoffatome sich verbinden und das andere setzen.

Entstehung von reduzierenden Substanzen bei Gärungs- und Fäulen ist allgemein bekannt. Ein Beispiel dieser Art liefert die Butterig des Zuckers, bei welcher Wasserstoff frei wird:  $C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_8$ ⊢ 2(H<sub>2</sub>). Ein anderes Beispiel ist das Auftreten von Nitraten infolge dation des Stickstoffes bei der Fäulnis. Dieser Vorgang wird nämınlich durch die Annahme erklärt, dass bei der Fäulnis reduzierende, dable Stoffe entstehen, welche Sauerstoffmoleküle spalten unter Frein Sauerstoffatomen, die dann an den Stickstoff sich anlagern. rigen, Gärung und Fäulnis bewirkenden Organismen sollen nun auch stanzen bei der tierischen Gewebe und Organe solcher Spaltungsprozesse, bei nicht oxydable Substanzen, vielleicht auch Wasserstoff in Statu nascendi EYLER) 1) entstehen, fähig sein.

Wie reduzieren der Sub-

h dieser Ansicht würde also das bei den Oxydationen im Tierkörper ine Spaltung organischer Körperbestandteile mit Entstehung von leicht Substanzen sein. Die Oxydation der letzteren würde eine Aktivierung stoffes und damit auch eine sekundäre Oxydation von dysoxydablen ewirken können. Die bei diesen Spaltungen und Oxydationen ent-Produkte können nun ihrerseits, zum Teil vielleicht ohne weitere verbrannt werden. Zum Teil müssen sie aber erst weiteren Spaltungen ffolgenden Oxydationen anheim fallen, bis nach wiederholter Spaltung lation die letzten Endprodukte des Stoffwechsels entstehen.

h O. Nasse<sup>2</sup>) kann aber eine Sauerstoffaktivierung auch durch eine erung der Bestandteile des Protoplasmas unter Spaltung von Wasser-Schüttelt man Benzaldehyd mit Wasser und zustande kommen. indet eine Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure statt, während z vorhandene oxydable Körper oxydiert werden können. Gleichzeitig : Jodkaliumstärke oder Guajaktinktur werden gebläut, indem nämlich Aktivierung (OH) an die Stelle von H in die Aldehydgruppe eintritt und die asserstoffatome, das aus dem Aldehyde austretende und das bei der Hydroxydes Wassers restierende, auf den neutralen Sauerstoff spaltend wirken. d Rösing<sup>3</sup>) haben nun ferner gefunden, dass gewisse Eiweissarten das

stoffes lierung.

FLUGERS Arch. 12.

lostocker Ztg. Nr. 534, 1891 und Nr. 363, 1895.

L RÖSING, Unters. über die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel. grt., Rostock 1891.

Vermögen haben, bei Gegenwart von Wasser auf Kosten desselben sich zu hydroxylieren. Nach Naser muss man sich auch eine ganze Reihe von Oxydationen im Tierkörper von denjenigen Sauerstoffatomen abhängig denken, welche bei Hydroxylierungen ähnlich der des Benzaldehydes frei werden. Dieser Ansicht gegenüber ist jedoch zu bemerken, dass man sich die Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure auch in anderer Weise, wie z. B. durch intermediäre Bildung eines Peroxydes vorstellen kann (vergl. BAEYER und VILLIGER; ENGLER und Weissberg 1).

Durch quantitative Versuche haben VAN'T HOFF und seine Schüler 2) gezeigt, dass der molekuläre Sauerstoff bei gewissen Autoxydationsprozessen sich in zwei Hälften teilt, von denen die eine an den Autoxydator, die andere an einen gleichzeitig anwesenden, nicht direkt oxydablen Körper, den man nunmehr allgemein nach dem Vorschlage Englers 3) als Akzeptor bezeichnet, VAN'T HOFF ist der Ansicht, dass von den bei gewöhnlicher Temperatur Autoxy-dation durch in minimaler Menge in positiv und negativ geladene Sauerstoffatome dissoziierten Sauerstoffmolekülen, die Ionen gleichartiger Ladung an die autoxydable Substanz treten, während die übrigen Ionen den Akzeptor oxydieren. Für eine solche Teilung des Sauerstoffes in zwei Hälften sind allerdings weitere Beweise auch von anderen Forschern, wie MANCHOT, ENGLER und seinen Mitarbeitern 4) geliefert worden; aber diese Forscher stellen sich trotzdem die Autoxydation in anderer Weise vor, indem sie nämlich in erster Linie eine durch Aufnahme von Sauerstoffmolekülen bedingte Peroxydbildung annehmen.

Eine solche Ansicht hat schon TRAUBE 5) ausgesprochen. handelt es sich nämlich bei der Autoxydation nicht um eine Spaltung der Sauerstoffes, sondern um eine Spaltung des Wassers, wobei die Hydroxylgruppen des letzteren mit der oxydablen Substanz sich verbinden, während die aus dem zersetzten Wasser freigewordenen Wasserstoffatome mit dem neutralen Sauerstoffe zu Hydroperoxyd zusammentreten, welch letzteres dann natürlich auch oxydierend wirken kann.

$$A + 2 H_2 O + O_2 = A(OII)_2 + H_2 O_2$$
.

Nach der Ansicht von Engler und seinen Mitarbeitern, welche Ansicht in der Hauptsache mit derjenigen von Bach und von Manchot 6) übereinstimmt, sollen wenigstens in den einfachsten Fällen ("direkte Autoxydation" nach ENGLER) die Sauerstoffmoleküle zunächst mit dem aktivierenden Stoffe (A) zu einer

ionen.

<sup>1)</sup> BAEYER und VILLIGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 83; ENGLER und WRISSBERG ebenda 83.

<sup>2)</sup> VAN'T HOFF, Zeitschr. f. physikal, Chem. 16, JORISSEN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 80 und Zeitschr. f. physikal. Chem. 22; Ewan ebenda 16.

<sup>8)</sup> Ber. d. d. chem. (iesellsch. 88.

<sup>4)</sup> MANCHOT, Über freiwillige Oxydation. Leipzig 1900; ENGLER und WEISSBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 88; ENGLER und FRANKENSTEIN ebenda 34.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 15, 18, 19, 22 u. 26.

<sup>6)</sup> ENGLER und WILD ebenda 80; BACH, Le Moniteur scientifique. Juillet 1897 und Compt. rend. 124; MANCHOT, l. c.

en Substanz zusammentreten, welche darauf von den zwei Sauer-Autozy-dation durch die Hälfte, also ein Atom Sauerstoff, an einen Akzeptor (B) ab- Peroxyd-bildung.

 $A + O_2 = AO_2 \text{ und } AO_2 + B = AO + BO.$ 

nd, in dem Falle, in welchem Umfange eine solche Peroxydbildung ydationen in den lebenden Zellen zustande kommt, steht aber noch Möglichkeit einer Entstehung von Peroxyden, auch Hydroperoxyd, n Oxydationen wird jedoch allgemein zugegeben und CHODAT und en sogar bei Pflanzen eine Peroxydbildung sehr wahrscheinlich Wenn aber bei solchen Oxydationen Hydroperoxyd entstehen würde, tzteren jedoch nach Loew keine weitere physiologische Bedeutung Peroxyde in Zellen. denn die tierischen und pflanzlichen Zellen enthalten besondere, von as en genannte Enzyme, welche das Hydroperoxyd unter Entwickeiolekulärem Sauerstoff rasch zersetzen. Die physiologische Bedeutung e soll auch nach Loew<sup>2</sup>) gerade die sein, die Zelle gegen das als gift wirkende Hydroperoxyd zu schützen.

<sup>18</sup>), welcher ebenfalls die Ansicht von einer Aktivierung des Sauerr Freiwerden von Sauerstoffatomen bekämpft, sucht die Ursache ionen in der labilen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses. Die wegung der Atome innerhalb des aktiven Eiweissmoleküles wird auf Die Ansicht off und die zu oxydierende Substanz übertragen, und wenn hierdurch ing der Moleküle bis zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, ch die chemische Affinität die Oxydation zustande. en Zustandes des lebendigen Eiweissmoleküles ist in dem vorigen worden.

IEDEBERG4), der gleichfalls die Annahme einer Aktivierung des verwirft, ist der Ansicht, dass die Gewebe bei der Vermittelung der Schmiedea nicht die oxydierende Tätigkeit des Sauerstoffes erhöhen, sondern f die zu oxydierenden Substanzen einwirken, indem sie die letzteren ion zugänglicher machen.

Die Ansicht

sisher erwähnten Ansichten setzen im allgemeinen eine dauernde Oxyprimär wirksamen Substanz voraus. Man hat aber auch die Anacht, dass die tierischen Oxydationen durch Sauerstoffüberträger, d. h. Sauerstoff-Stoffe, die, ohne selbst dauernd oxydiert zu werden, in analoger nach der älteren Ansicht, das Stickoxyd bei der Schwefelsäurefabrih abwechselnde Abgabe und Aufnahme von Sauerstoff die Oxydation r Stoffe bewirken, vermittelt werden. In dieser Weise hat M. TRAUBE

<sup>&</sup>amp; d. d. chem. Gesellsch. 35 u. 36.

EW, U. S. Dep of Agricult. Rep. Nr. 68. Washington 1901 und Ber. d. d. chem. bezüglich gegenteiliger Ansichten vergl. man CHODAT u. BACH l. c. und DEVENHART, Amer. chem. Journ. 29.

LOEW, The energy of living protoplasm. London 1896.

h. f. exp. Path. u. Pharm. 14.

schon längst die Oxydationen im Tierkörper zu erklären versucht und er nannte die fraglichen Sauerstoffüberträger Oxydationsfermente<sup>1</sup>).

Durch die Untersuchungen von JAQUET, SALKOWSKI, SPITZER, RÖHMANN, ABELOUS und BIARNÈS, BERTRAND, BOURQUELOT, DE REY-PEILHADE, MEDWEDEW, POHL, JACOBY, CHODAT und BACH 2) u. a. ist es nunmehr auch in der Tat völlig sichergestellt, dass in Blut und verschiedenen Geweben des Tierkörpers wie auch in Pflanzenzellen Stoffe vorkommen, welche die Fähigkeit, gewisse Oxydationen zu erzeugen, besitzen, und die man deshalb Oxydationsfermente oder Oxydasen genannt hat. Zu der Natur und Wirkungsweise dieser Stoffe werden wir unten zurückkommen; hier mag nur daran erinnert werden, dass Oxydations-man im allgemeinen zwei verschiedene Gruppen von Oxydationsfermenten annimmt. Die Fermente der ersten Gruppe, primäre oder direkte Oxydasen, auch schlechthin Oxydasen genannt, sollen den Sauerstoff der Luft direkt auf andere Stoffe übertragen. Diejenigen der zweiten Gruppe, die indirekten Oxydasen oder Peroxydasen, sollen dagegen nur bei Gegenwart von einem Peroxyde wirksam sein, indem sie nämlich durch Zersetzung des letzteren den Sauerstoff aktivieren.

Oxydstionen und Reduktionen.

Die vielen verschiedenen Ansichten über das Wesen der Oxydationsvorgänge dürften wohl am deutlichsten zeigen, wie wenig Sicheres man über diesen Vorgang weiss. Dass der Tierkörper in den sog. Oxydationsfermenten kräftige Mittel zum oxydativen Abbau der verschiedenen Stoffe besitzt, ist indessen nicht zu bezweifeln, und das Vorkommen von zahlreichen intermediären Stoffwechselprodukten im Tierkörper lehrt uns ferner, dass die Oxydationen der Körperbestandteile nicht mit einem Male und 'plötzlich, sondern Hand in Hand mit Spaltungen von statten gehen. Dass bei diesen Zersetzungen ähnlich wie bei gewissen von Drechsel<sup>3</sup>) studierten Oxydationen ausserhalb des Tierkörpers auch Oxydationen und Reduktionen in rascher Aufeinanderfolge zusammenwirken können, darüber dürften wohl die meisten Forscher einig sein. Welcher Art aber dieses Zusammenwirken ist und wie es zustande kommt, darüber können die Ansichten auseinandergehen <sup>4</sup>).

Seit alters her hat man die Oxydationen im Tierkörper als eine Verbrennung bezeichnet, und eine solche Anschauung lässt sich auch mit der An-

<sup>1)</sup> M. TRAUBE, Theorie der Fermentwirkungen, Berlin 1858.

<sup>2)</sup> JAQUET, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 29; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 u. 1894 und Virchows Arch. 147; SPITZER, PFLÜGERS Archiv 60 u. 67: SPITZER u. RÖHMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28; ABELOUS et BIARNÈS, Arch. de physiol. (5) 7, 8 u. 9 und Compt. rend. soc. biol. 46; BERTRAND, Arch. d. physiol. (5) 8, 9 und Compt. rend. 122, 123, 124; BOURQUELOT, Compt. rend. soc. biol. 48 und Compt. rend. 128; JACOBY, Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. 1, wo man die einschlägige Literatur findet; CHODAT u. BACH l. c.

<sup>3)</sup> Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 22, 29, 38 und Festschrift f. C. LUDWIG 1887.

<sup>4)</sup> Vergl. M. Nencki, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg 1 S. 483 u. f. Abelous u. Aloy, Compt. rend. 136 u. 137, Kastle u. Elvove, Amer. Chem. Journ. 31, Underhill u. Closson, Amer. Journ. of Physiol. 18.

gleichzeitigen Spaltungen gut vereinbaren. Bei der Verbrennung im men Sinne, wie z.B. bei der Verbrennung von Holz oder Öl, sind th nicht diese Substanzen als solche, welche mit dem Sauerstoffe sich Erst wenn durch die Einwirkung von Wärme die Zersetzung dieser s zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, findet die mit Feuerng verlaufende Oxydation der Zerfallsprodukte statt.

den Oxydationen hat man eine wesentliche Quelle der im Organismus ten Wärme und mechanischen Arbeit zu suchen. Aber auch bei Spalozessen, wenn bei ihnen zusammengesetztere chemische Verbindungen nere zerfallen, wenn die Atome also von einem mehr labilen in einen Gleichgewichtszustand übergehen und stärkere chemische Affinitäten werden, muss chemische Energie in die obigen Energieformen sich um-In Spaltungsvorgängen, welche nicht an die Gegenwart von freiem gebunden sind, kann der Tierkörper also auch eine Quelle zur Kraftang besitzen. Ein Beispiel dieser Art scheinen die Vorgänge im n Muskel zu liefern. Ein ausgeschnittener Muskel, welcher beim an das Vakuum keinen Sauerstoff abgibt, kann nämlich, wie 1) gezeigt hat, wenigstens eine Zeitlang in einer sauerstofffreien Atmobeiten und dabei Kohlensäure abgeben.

ein Spaltungsvorgang mit einer Zersetzung von Wasser und einer Aufn dessen Bestandteilen verbunden, so nennt man ihn eine hydrolytische

Derartige Spaltungen, welche im Tierkörper eine äusserst wichtige elen und welchen wir besonders bei dem Studium der Verdauung beverden, sind beispielsweise die Umsetzung der Stärke in Zucker und ang eines Neutralfettes in die entsprechende Fettsäure und Glyzerin.

$$\begin{array}{c} {\rm C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3 + 3\,H_2O = C_3H_5(OH)_3 + 3\,(C_{18}H_{86}O_2)} \\ {\rm Tristearin} & {\rm Glyzerin} & {\rm Stearinsäure} \end{array}$$

ı im Tierkörper verlaufenden hydrolytischen Spaltungsvorgänge können egel auch ausserhalb desselben durch höhere Temperaturen, sei es mit Hydrolye gleichzeitige Einwirkung von Säuren, bezw. Alkalien, zustande ge- tungsvor rden. Es kann also, wenn wir uns an die beiden genannten Beispiele ie Stärke durch Kochen mit verdünnter Säure in Zucker übergeführt nd es kann das Fett durch Erhitzen mit Alkalilauge oder durch Einvon überhitzten Wasserdämpfen in Fettsäure und Glyzerin sich spalten. a Temperaturen oder chemischen Reagenzien, welcher man hierbei sich würden jedoch, auf den Tierkörper angewendet, dessen augenblicklichen Dem tierischen Organismus müssen demnach andere, diesen ähnlich wirkende Mittel zur Verfügung stehen, durch welche die fragozesse ohne Gefahr für das Leben und die normale Zusammensetzung be durchgeführt werden können. Solche Mittel hat man in den so-1 ungeformten Fermenten oder Enzymen kennen gelernt.

Jntersuch. über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867.

Rarmanta

Die Alkoholgärung durch Hefe wie auch andere Gärungs- und Fäulnisvorgänge sind bekanntlich an die Gegenwart von lebenden Organismen, Gärungspilzen und Spaltpilzen verschiedener Art, gebunden. Einer auf den Untersuchungen von Pasteur gegründeten Ansicht gemäss hatte man allgemein diese Vorgänge als Lebensäusserungen derartiger Organismen aufgefasst, und solchen Mikroorganismen, in erster Linie dem gewöhnlichen Hefepilze, hatte man den Namen organisierte Fermente oder schlechthin Fermente gegeben. Namen Fermente hatte man indessen auch gewissen, ihrer Natur nach unbekannten Stoffen oder Gemengen von Stoffen organischer Herkunft gegeben, welche Produkte der chemischen Arbeit innerhalb der Zelle sind und welche, von der Zelle getrennt, noch ihre charakteristische Wirkung entfalten. solchen Stoffen, unter denen als Beispiele Malzdiastase, Lab und die Verdauungsfermente zu nennen sind, können sehr geringfügige Mengen imstande sein, durch ihre blosse Anwesenheit höchst bedeutende Mengen von anderen Stoffen umzusetzen oder zu zerspalten, ohne dabei verändert zu werden oder eine bleibende chemische Verbindung mit der in Zersetzung begriffenen Substanz einzugehen. Diese, nicht organisierten, ungeformten Fermente wurden allgemein mit dem von KÜHNE eingeführten Namen Enzume bezeichnet.

Enzyme.

Ein Ferment im engeren Sinne würde somit nach dieser Anschauung ein lebendes Wesen sein. Ein Enzym stellte dagegen ein Produkt der chemischen Vorgänge in der Zelle dar, ein Produkt, welches die Zelle überleben und von ihr getrennt noch wirken konnte. Die Umsetzung des Invertzuckers in Kohlensäure und Alkohol bei der Gärung betrachtete man also als einen fermentativen Prozess, mit dem Leben des Hefepilzes eng verbunden. Die der Gärung vorangehende Invertierung des Rohrzuckers war dagegen ein enzymatischer Prozess, welcher von einem in dem Pilze gebildeten Stoffe oder Gemenge von Stoffen, welches, von dem Pilze getrennt, nach dem Tode des letzteren noch wirken kann, vermittelt wurde. Diesem Unterschiede entsprechend, zeigen auch Fermente und Enzyme einigen chemischen Reagenzien gegenüber ein verschiedenes Es gibt nämlich eine Menge von Stoffen, unter anderen arsenige Säure, Phenol, Toluol, Salizylsäure, Borsäure, Fluornatrium, Chloroform, Äther und Protoplasmagifte überhaupt, welche in bestimmter Konzentration die Fermente töten können, ohne die Wirkung der Enzyme wesentlich zu beeinträchtigen.

Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen.

Die obige Anschauung von dem Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen kann indessen infolge der Untersuchungen von E. Buchner und seinen Schülern nicht länger aufrecht erhalten werden. Es ist nämlich Buchner 1)

<sup>1)</sup> E. BUCHNER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30 u. 81; E. BUCHNER u. RAPP ebenda 81, 82, 84; H. BUCHNER, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München 18 1897, Heft 1, wo man auch eine Diskussion über diesen Gegenstand findet. Vergl. ferner: E. und H. BUCHNER und M. HAHN, Die Zymasegärung München 1903; STAVENHAGEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30; Albert u. BUCHNER ebenda 83; BUCHNER ebenda 88; Albert, BUCHNER u. RAPP ebenda 85; bezüglich abweichender Ansichten vergl. MACFADYEN, MORRIS u. ROWLAND ebenda 83; WROBLEWSKI, Zentralbl. f. Physiol. 18 und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 64.

aus der Bierhefe durch Zerreiben und Auspressen unter starkem n eiweissreichen Zellsaft zu gewinnen, der in Lösungen von gärungsicker eine kräftige Gärung einleitet. Die von mehreren Seiten erinwände, die alle hauptsächlich darauf hinausgehen, dass der ausgenoch lebende, gelöste Zellsubstanz enthalten soll, sind von Buchner Mitarbeitern so erfolgreich zurückgewiesen worden, dass wohl nun-Zweifel darüber bestehen kann, dass die alkoholische Gärung durch Hefezelle gebildetes, besonderes Enzym, die Zymase, zustande-

aus den Hefezellen, sind auch aus anderen niederen Organismen, ilchsäurebazillen und Bieressigbakterien, Enzyme isoliert worden (E. und Meisenheimer, Herzog) 1), welche die spezifische gärungserirkung der fraglichen Organismen bedingen. Inwieweit es überhaupt zesse gibt, die im Sinne Pasteurs als biologische, an den Stoff-: Mikroorganismen gebundene Erscheinungen, die man direkt mit dem esse hat identifizieren wollen, aufzufassen sind, ist allerdings eine entscheidende Frage; gegenwärtig hat man aber keinen Grund, einen nterschied zwischen geformten Fermenten und Enzymen zu machen. krungserscheinungen erkennbaren Stoffwechselvorgänge der lebenden Fermente und Enzyme ı dürften wohl nämlich regelmässig in letzter Hand auf innerhalb wirkende Enzyme zurückzuführen sein. Wenn solche Prozesse eng ben der Zelle gebunden sind, so liegt dies teils daran, dass die fragyme nur von lebenden Zellen produziert werden, und teils daran, cht von den lebenden Zellen getrennt werden konnten oder bei deren ; zugrunde gehen.

Enzyme sind also in Zellen gebildete organische Substanzen, deren Natur jedoch leider noch nicht festgestellt worden ist. in Enzym mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden. Von chern werden sie als Eiweissstoffe betrachtet, eine Ansicht, die in-Angebliche ht hinreichend begründet und jedenfalls für einzelne Enzyme be- natur der Es ist zwar richtig, dass mehrere Forscher Enzyme isoliert als genuine Eiweisskörper sich verhielten; aber es ist noch unentb das in diesen Fällen isolierte Produkt aus dem reinen Enzyme vielmehr aus Eiweiss, welches von dem Enzyme verunreinigt war,

den Zellen und Geweben kann man regelmässig die Enzyme mit er Glyzerin ausziehen, und das letztgenannte, welches sehr haltbare liefert, hat auch grosse Verwendung als Extraktionsmittel der tfunden. Die Enzyme scheinen im allgemeinen fast diffusionsunfähig ad Bredig 2) hat mehrere Gründe angeführt, welche dafür sprechen,

BUCHNER und J. MEISENHEIMER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 36; HERZOG, hysiol, Chem. 37.

BREDIG, Auorganische Fermente, Leipzig 1901.

Rigenschaften dass sie nicht echte, sondern kolloidale Lösungen darstellen. Sie werden auch von anderen Kolloiden absorbiert und von feinen Niederschlägen mit niedergerissen, eine Eigenschaft, die zu ihrer Reindarstellung vielfach benutzt worden Die Art und Weise, wie die Enzyme hierbei von den Kolloiden gebunden werden, ist noch nicht aufgeklärt worden und dürfte übrigens nicht in allen Fällen dieselbe sein 2). Aus ihren Lösungen können sie durch Alkohol Alle Enzyme verlieren beim Sieden ihrer wässerigen Lösung gefällt werden. ihre spezifische Wirkung, und dies wird allgemein als ein wichtiges Kriterium der Fermentnatur eines Stoffes betrachtet. Bei genügend langdauerndem Erhitzen ihrer Lösungen über + 80°C werden wenigstens die allermeisten Enzyme regelmässig zerstört. In getrocknetem Zustande dagegen können gewisse Enzyme ein Erhitzen auf 100° oder sogar auf 150-160°C ohne Vernichtung ihrer Wirksamkeit ertragen. Das Licht kann auch die Enzyme in wässeriger Lösung vernichten, was wenigstens für Hefemaltase (Emmerling) und Chymosin (EMMERLING, SCHMIDT-NIELSEN) bewiesen ist 3).

Die Wirkung der Enzyme kann von äusseren Umständen stark beeinflusst werden. Von besonderer Bedeutung ist die Reaktion der Flüssigkeit. Einzelne Enzyme wirken nur bei saurer, andere, und zwar sehr viele, dagegen nur bei neutraler oder alkalischer Reaktion. Einige wirken sowohl in sehr schwach saurer wie in neutraler oder alkalischer Lösung, am besten jedoch bei einer bestimmten Reaktion. Von Mineralsäuren und Alkalien in starker Konzentration werden sie alle zerstört. Die Temperatur übt auch einen sehr wichtigen Einfluss Im allgemeinen nimmt die Wirkung eines Enzymes mit der Temperatur bis zu einer gewissen Grenze zu. Dieses Optimum ist indessen, wie namentlich TAMMANN gezeigt hat, keine ein für allemal bestimmte Grösse, sondern hängt, wie auch die zerstörende Wirkung höherer Temperaturen, wesentlich von dem Enzymgehalte und anderen Umständen ab. Die Produkte der enzymatischen Prozesse können in dem Masse, wie sie sich anhäufen, einen hemmenden Einfluss ausüben und hierdurch kann sogar der enzymatische Vorgang zum Still-In solchen Fällen von "falschem Gleichgewichte" (BREDIG) stand kommen. kann man aber, wie besonders TAMMANN<sup>4</sup>) gezeigt hat, durch Entfernung der Reaktionsprodukte, durch Verdünnung mit Wasser, Erhöhung der Temperatur, Zusatz von mehr Substrat oder von mehr Enzym häufig die Reaktion zum weiteren Fortschreiten bringen. Zusätze von Neutralsalzen und anderen Stoffen verschiedener Art können teils eine hemmende und teils eine befördernde Wirkung ausüben 5).

Wirkung verschiedener Einflüsse auf die enzyma tischen Prozesse.

- 1) Vergl. BRÜCKE, Wien. Sitzungsber. 43. 1861.
- 2) Vergl. F. DAUWE (Literatur); HOFMEISTERS Beiträge 6.
- 3) EMMERLING, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 84; S. SCHMIDT-NIELSEN, HOFMEISTERS Beiträge 5.
- 4) Die Arbeiten von TAMMANN findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. 16 und Zeitschr. f. physikal. Chem. 3 u. 18.
- 5) Vergl. FERMI u. PERNOSSI, Zeitschr. f. Hygiene 18; vergl. im übrigen wie bezüglich der Enzyme überhaupt C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 2. Aufl. 1903.

er von der Reaktion, der Temperatur und der Anwesenheit von lukten oder von fremden Stoffen sind die Geschwindigkeit der Enzymad der Endzustand des enzymatischen Prozesses auch abhängig von menge und der Konzentration des Substrates. Die Geschwindigkeit ılmässig mit steigender Enzymmenge zu, jedoch nicht für alle Enzyme en Verhältnisse, indem man nämlich für verschiedene Enzyme ver- Bedeutung später zu erwähnende Zeitgesetze gefunden zu haben glaubt. ion des Substrates ist auch, wie genannt, von grosser Bedeutung und rung ihrer Änderung während des enzymatischen Prozesses ist von Wichtigkeit für das Studium der Kinetik der Enzymreaktionen.

n Enzymen gemeinschaftliche, charakteristische Reaktionen gibt es ein jedes Enzym ist nur durch seine Wirkung und die Verhältnisse, nen letztere sich entfaltet, charakterisiert. Als ein besonders wichtiges t hervorzuheben, dass die Enzyme nicht nach bestimmten Gewichtsm bleibende chemische Verbindungen mit dem Substrate oder dessen lukten eingehen und dass von dem Enzyme vielmehr eine fast verl kleine Menge eine verhältnismässig ungeheuere Menge Substrat Es können beispielsweise 1 Teil Invertin 100 000 Teile invertieren (Sullivan und Tompson) 1) und 1 Teil Chymosin mehr O Teile Kasein in kurzer Zeit umsetzen (HAMMARSTEN)?). doch nicht die Möglichkeit aus, dass vorübergehend eine präliminäre es Enzymes an das Substrat stattfindet. Eine solche Annahme ist eil durch die Arbeiten von Hanriot, Henri, Armstrong 3) u. a. lich geworden, und nach OPPENHEIMER 4) kann man sich die Fermentı der Weise vorstellen, dass als erste Phase eine Bindung zwischen d Substrat stattfindet, und dass nach stattgefundener Bindung die Umsetzung des Substrates nach den Gesetzen der Katalyse als zweite Diese Anschauung steht auch im besten Einklange mit vollzieht. tät der Enzymwirkungen.

Wirkungs-

Wirkung der Enzyme ist nämlich, und dies ist ein besonders wichtiges ine spezifische, insoferne als ein und dasselbe Enzym nur auf einen einige wenige Stoffe, bezw. Gruppen von solchen, einwirkt. cheint also einen ganz bestimmten sterischen Bau des Substrates vor-, und man kann annehmen, dass gerade eine solche, sterisch be- Knayme und geordnete Atomgruppe, zu welcher das Enzym wie der Schlüssel zum sterischer sest (E. Fischer), als Angriffspunkt für das Enzym dient. n Beweis für die grosse Bedeutung einer verschiedenen sterischen ion hat E. FISCHER<sup>5</sup>) durch seine Untersuchungen über die von ihm

O'SULLIVAN u. F. W. TOMPSON, Journ. of Chem. Soc. 57.

ergl. MALYs Jahresber. 7.

ANRIOT, Compt. rend. 182; HENRI, Lois générales de l'action des diastases. Paris reh. di Fisiol. 1 u. 2; ARMSTRONG, Proc. Roy. Soc. London 78.

e Fermente, 2. Aufl. 1903, S. 66.

itschr. f. physiol. Chem. 26.

künstlich dargestellten stereoisomeren Reihen von Glykosiden, die er als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glykoside bezeichnete, geliefert. Die Enzyme des Hefeinfuses wirkten nämlich nur auf die Glykoside der  $\alpha$ -Reihe, während das Emulsin dagegen nur auf die der  $\beta$ -Reihe einwirkte.

Von besonders grosser Bedeutung für ein tieferes Eindringen in das Wesen der Enzymwirkungen sind diejenigen Untersuchungen, welche man in neuerer Zeit über die Beziehungen der anorganischen Katalysatoren zu den Enzymen ausgeführt hat und welche ein helles Licht auf die grosse Übereinstimmung zwischen Katalyse und Enzymwirkungen geworfen haben. Die Katalysatoren finden sich ebensowenig wie die Enzyme oder Derivate der letzteren unter den Endprodukten der Reaktion, sie werden nicht bei dem Prozesse verbraucht und die Menge der wirksamen Substanz im Verhältnis zur Menge des von ihr umgewandelten Stoffes ist rowohl bei Enzymwirkungen wie bei Katalysen verschwindend Bei den Enzymwirkungen scheint ferner, wie bei den Katalysen, die Reaktionsgeschwindigkeit von der Menge der zugesetzten wirksamen Substanz abhängig zu sein, und das spricht dafür, dass die Enzymwirkung nicht als eine Auslösung einer von selbst überhaupt nicht verlaufenden Reaktion, sondern als eine Beschleunigung eines langsam, oft gar nicht merkbar, verlaufenden chemischen Vorganges zu betrachten ist. Nach einer solchen Anschauung kommen aber die Enzymwirkungen in einer Linie mit den Katalysen, denn nach Ost-WALD 1) bezeichnet man als Katalysatoren Stoffe, welche durch ihre Gegenwart Änderungen in der Reaktionsgeschwindigkeit chemischer Vorgänge bewirken, und zwar positive oder negative, je nachdem sie Beschleunigungen oder Verzögerungen hervorbringen. Die auffallende Übereinstimmung zwischen Enzymen und anorganischen Katalysatoren ist namentlich von Bredig und seinen Mitarbeitern, v. Bernek, Ikeda und Reinders 1) durch sehr wichtige Untersuchungen gezeigt worden.

Es ist nämlich Bredig gelungen, direkt aus beispielsweise Platin-, Goldoder Silberdraht und Wasser durch elektrische Kathodenzerstäubung im Lichtbogen "kolloidale" Lösungen der entsprechenden Metalle darzustellen. Diese
Lösungen von kolloidalen Metallen, "Metallsole", zeigen nun hinsichtlich ihrer
Wirksamkeit und der Abhängigkeit derselben von äusseren Einflüssen, selbst
von Giftwirkungen, eine so grosse Übereinstimmung mit Enzymen, dass Bredig
sie sogar als "anorganische Fermente" bezeichnet hat.

Die Wirkungsweise der Katalysatoren ist indessen noch nicht aufgeklärt worden und man muss sich hüten, aus der auffallenden Übereinstimmung in der Wirkungsweise der Metallsole und einiger Enzyme zu weitgehende Schlüsse zu ziehen. Bei dem Studium der Enzymwirkungen ist man wiederholt auf wesentliche Abweichungen von den für anorganische Katalysatoren geltenden

Enzyme und Katal satoren

<sup>1)</sup> Grundriss d. allgemein. Chemie, 3. Aufl. 1899.

<sup>2)</sup> Vergl. BRRDIG, Anorganische Fermente, Leipzig 1901 und ferner BREDIG, Die Elemente d. chemischen Kinetik etc.: Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. I. 1902.

gesetzen gestossen 1), und dies hat eine Reihe von Hypothesen und rsversuchen hervorgerufen, welche eine gedrängte Darstellung nicht und bezüglich deren folglich auf ausführlichere Werke hingewiesen nuss. Auf der anderen Seite darf man aber auch nicht übersehen, dass kungen und me keine reinen Substanzen, sondern regelmässig Gemenge sind, deren n durch die scheinbar geringfügigsten Beimengungen verändert werden und dass hierdurch die Erforschung ihrer Wirkungsweise in hohem schwert werden kann. Wenn also die Frage, inwieweit die Enzyme Gesetzen wie die anorganischen Katalysatoren gehorchen, noch eine t, steht es jedenfalls fest, dass die Enzyme und die anorganischen toren in vielen Hinsichten eine überraschende Übereinstimmung zeigen tleich zwischen beiden hat auch für das Studium der Enzymwirkungen ichts- und Angriffspunkte geöffnet, die schon als sehr fruchtbar sich haben und die unzweifelhaft zur Aufklärung dieser dunklen Fragen beitragen werden.

entspricht nicht dem Umfange und dem Plane dieses Buches, auf die anen Theorien der Katalyse hier des näheren einzugehen. igebracht sein, wenigstens eine dieser Theorien, nämlich die von H. v. Theorie von herrührende, hier mit einigen Worten zu erwähnen. Diese Theorie ie Wirkungsweise der Enzyme und der anorganischen Katalysatoren se vermehrte Konzentration der die Reaktion vermittelnden aktiven , d. h. näher bestimmt durch eine Vermehrung der in die Reaktion en Ionen.

Enzymwirkungen setzen die Gegenwart von Wasser voraus, und die n studierten enzymatischen Vorgänge, die Hydrolysen, sind den Wirvon Säuren und Basen, also den Wirkungen von H- oder HO-Ionen Bei den Hydrolysen durch Enzyme findet eine Aktivierung des statt, und die Annahme, dass die Enzyme durch vermehrte Konzen-

r die Reaktion vermittelnden H- oder HO-Ionen wirken, hat also viel ades. Die den Mineralsäuren analog wirkenden Enzyme hat man nach

prstellung als Sammler von H-Ionen anzusehen, die, infolge der Ionen-Enzyme als ttion in ihren Molekülen, die, sonst mit geringer oder nicht messbarer sammler. digkeit verlaufende Spaltung stark beschleunigen. Dieselbe Anschauung L, wie FRIEDENTHAL<sup>8</sup>) näher entwickelt hat, auch auf die später zu nden Oxydationsenzyme, die Oxydasen, übertragen. Für die tierischen nen ist ebenfalls das Wasser unentbehrlich und die Reaktion der

Leitschr. f. physikal. Chem. 86.

BALKOWSKI-Festschrift 1904.

Man vergl. u. a. Brown und Glendinning, Proc. chem. Soc. 18, 43, 1902; , Zeitschr. f. physikal. Chem. 3 u. 18 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; HENRI, , physikal. Chem. 89 und Lois générales etc. Vergl. auch die Arbeit von H. EULER, durch Fermente" in Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

Flüssigkeit ist hier von Bedeutung, indem nämlich die Oxydationen durch eine alkalische Reaktion, also durch Gegenwart von HO-Ionen, regelmässig beschleunigt werden. Man kann also nach FRIEDENTHAL die Oxydasen als Sammler von Hydroxylionen auffassen, ebenso wie das Pepsin als ein Sammler von Wasserstoffionen aufgefasst werden kann. Dass mit einer solchen Auffassung der Oxydasen als Sammler von Hydroxylionen die oben referierten Ansichten von TRAUBE und NASSE 1), nach denen die Hydroxylionen des Wassers mit der oxydablen Substanz sich verbinden, im besten Einklange sind, dürfte ohne weiteres ersichtlich sein.

Ein Enzym ist also eine organische, durch Erhitzen ihrer wässerigen Lösung destruierbare, nach Art der Katalysatoren, aber nur auf bestimmte Stoffe, wirkende Substanz, die in einer Tier- oder Pflanzenzelle gebildet ist. Diese letztere Behauptung ist jedoch insoferne einer Einschränkung bedürftig, zymogene als die Zelle nicht immer ein fertiges Enzym, sondern vielmehr nur eine Muttersubstanz desselben produziert. Diese Vorstufen oder Muttersubstanzen der Enzyme hat man Proenzyme oder Zymogene genannt. Die Zymogene gehen unter bestimmten Bedingungen in Enzyme über, und in einigen Fällen geschieht dies durch die Einwirkung besonderer, noch nur wenig bekannter Stoffe, die man Kinasen genannt hat (vergl. Kap. 6 und 9).

Die Enzyme sind, wie oben genannt, nicht durch chemische Reaktionen in gewöhnlichem Sinne, sondern durch ihre Wirkungen charakterisiert. Mit Rücksicht auf diese letzteren können die am meisten studierten Enzyme auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, von denen die eine die hydrolytisch wirkenden und die andere die oxydierenden Enzyme umfasst.

Unter den hydrolytischen Enzymen sind in erster Linie zu erwähnen: die proteolytischen oder eiweisslösenden, als deren Repräsentanten in dem Tierreiche besonders das Pepsin und Trypsin zu nennen sind, die lipolytischen oder fettspaltenden und die auf Stärkearten wirkenden amylolytischen oder diastatischen Enzyme, an welche die Invertasen, welche Doppelzucker in einfache Zuckerarten spalten, sich nahe anschliessen. In naher Beziehung zu diesen Enzymen stehen auch die besonders in höheren Pflanzen vorkommenden glykosidspaltenden Enzyme. Zu den hydrolytischen Enzymen des Tierreiches sind ferner zu rechnen: die Arginase, welche das Arginin in Harnstoff und Ornithin spaltet, die zwei Desamidierungsenzyme Adenase und Guanase, welche unter Abspaltung von Ammoniak die beiden Stoffe Adenin und Guanin in Hypoxanthin, bezw. Xanthin überführen, das hippursäurespaltende Histozym und die harnstoffspaltende Urease. Eine besondere, noch nicht klargemachte Stellung unter den Enzymen nehmen die Eiweissgerinnungsenzyme, das Chymosin oder kaseinkoagulierende und das Thrombin oder blutkoagulierende Enzym, ein.

Hydrolytische Enzyme.

<sup>1)</sup> Vergl. S. 5 u. 6.

Die Hydrolysen sind die um besten bekannten und studierten Enzymwirkungen. Sie sind exothermale Prozesse und die Summe der bei ihnen neu entstandenen Produkte besitzt somit eine geringere Verbrennungswärme als der ursprüngliche Stoff. Da nun die Synthesen gewöhnlich endothermale, also unter Verbrauch von Wärme verlaufende Prozesse sind, zu deren Zustandekommen äussere Energiezufuhr oft nötig ist, und da ferner die Enzyme keine Energiequellen sind, ist man früher allgemein der Ansicht gewesen, dass die Enzyme keine Synthesen bewirken können. Diese Ansicht ist indessen un-Reversible haltbar, und es hat sich gezeigt, dass auch enzymatische Hydrolysen umkehr- synthesen. bare Prozesse, die zu einer Synthese führen, sein können. So hat CROFT HILL gezeigt, dass Maltase, welche bekanntlich eine Spaltung der Maltose bewirkt, auch imstande ist, aus Glukose zwei isomere Biosen, eine neue, "Revertose" genannt, und eine andere, die wahrscheinlich Maltose ist, zu regenerieren (vergl. auch Emmerling)1). E. Fischer und E. F. Armstrong2) konnten aus Galaktose und Glukose mittelst Kefirlaktase ein Disaccharid, die "Isolaktose", gewinnen. HANRIOT 3), KASTLE und LOEVENHART 4) haben die Fähigkeit der Lipasen. Synthesen zu bewirken gezeigt, und endlich ist es Emmerling b) gelungen, die Synthese von Amygdalin aus Mandelsäurenitrilglykosid und Glukose mittelst Hefemaltase auszuführen. Nach Abelous und Ribaut 6) soll in den Nieren von Schwein und Pferd ein Enzym enthalten sein, welches Hippursäure Synthesen aus Benzylalkohol und Glykokoll erzeugt. Die Autoren sind der Ansicht, dass hierbei zuerst der Benzylalkohol zu Benzoesäure sich oxydiert und dass dann mit Hilfe der dabei frei werdenden Energie die Synthese eingeleitet wird, Man neigt auch, wie es scheint, immermehr zu der Ansicht, dass namentlich die später zu besprechenden intrazellulären Enzyme für die Synthesen im Tierkörper wichtig sind.

Die zweite Hauptgruppe der Enzyme umfasst die sogenannten Oxydationsfermente, denen man, wie oben bemerkt, eine grosse Bedeutung für das Zustandekommen der Oxydationen im Tierkörper zuerkennt. Diese Enzyme wirken nicht alle in derselben Weise und dementsprechend unterscheidet man zwischen direkten Oxydasen, auch schlechthin Oxydasen genannt, und indirekten Oxy-Oxydations-fermente. dasen oder Peroxydasen. Zu den Oxydationsenzymen führen einige Forscher noch als eine dritte Gruppe die Katalasen, welche Hydroperoxyd in Wasserstoff und Sauerstoff zerlegen.

Als Oxydasen oder direkte Oxydasen bezeichnet man im allgemeinen Enzyme, welche den Sauerstoff auf andere Stoffe übertragen und dieselben dadurch oxydieren. Peroxydasen oder indirekte Oxydasen sind dagegen En-

<sup>1)</sup> HILL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 34 und Transact, chem. Society 1903, 83; EMMERLING, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 34.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35.

<sup>3)</sup> Compt. Rend. 132.

<sup>4)</sup> The Amer. Chem. Journ. 24.

<sup>5)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 34, S. 3810.

<sup>6)</sup> Compt. rend. Soc. biol. 52; nach MALYS Jahresber. 30.

Oxydations zyme, die nur bei Gegenwart von Hydroperoxyd oder einem anderen Peroxyde oxydierend wirken, indem sie nämlich das Peroxyd zersetzen und durch das dabei aktivierte Sauerstoff oxydierend wirken. Diesem Unterschiede entsprechend, sollen die Oxydasen direkt bläuend auf Guajaktinktur wirken, während die Peroxydasen dagegen eine solche Wirkung erst, bei Gegenwart von einem Peroxyde Die Katalasen geben die Guajakreaktion weder direkt noch indirekt bei gleichzeitiger Gegenwart eines Peroxydes.

> Nach den Untersuchungen von BACH und CHODAT 1) sollen indessen die Verhältnisse anders liegen. Nach den von ihnen an Pflanzen gemachten Beobachtungen gibt es nämlich keine Oxydasen, und was man unter diesem Namen beschrieben hat, soll nur ein Gemenge von Oxygenasen und Peroxydasen sein. Die Oxygenasen sind eiweissartige, mangan- oder eisenhaltige Stoffe, die unter Sauerstoffaufnahme in Peroxyde übergehen. Diese Peroxyde wirken selbst nur sehr schwach oxydierend, werden aber durch die Peroxydasen aktiviert. Die Peroxydasen, welche in Abwesenheit von Peroxyden nicht die mindeste oxydierende Wirkung ausüben, sind keine Eiweissstoffe. Bei der Oxydation wird nach der Hypothese von CHODAT und BACH in erster Linie molekulärer Sauerstoff von der Oxygenase unter Peroxydbildung aufgenommen und durch die Peroxydase wird dann das Peroxyd aktiviert und zur kräftigen Oxydation befähigt. Die oxydierende Wirkung der sogenannten direkten Oxydasen würde also durch ein Zusammenwirken von Oxygenasen und Peroxydasen zustandekommen.

Die chemische Natur der Oxydationsenzyme ist noch unbekannt und die

Oxydasen.

Oxygenase und Per-

Angaben hierüber sind etwas strittig. Einige Oxydasen sollen Nukleoproteide (SPITZER), andere Globuline (ABELOUS und BIARNÈS) und wiederum andere, wie die Leberaldehydase (JACOBY) und die Lakkase (BERTRAND), nicht eiweissartiger Natur sein. Das materielle Substrat, auf welches die Oxydationsenzyme wirken, kann ebenfalls grosse Unterschiede darbieten. Die von RÖHMANN und SPITZER Wirkungen studierten Oxydasen können durch synthetische Oxydation Indophenol aus aver-schiedener Naphtol und p-Phenylendiamin bei Gegenwart von Alkali erzeugen. der Leber und in vielen anderen Organen nachgewiesene Salizylase oder Aldehydase oxydiert mehrere Aldehyde zu den entsprechenden Säuren, gibt aber Die von Bertrand aus dem Safte des Lacknicht die Indophenolreaktion. baumes isolierte Lakkase wirkt oxydierend auf mehrwertige p-Phenole, wie Hydrochinon, nicht aber auf Tyrosin. Die, ebenfalls zuerst von Bertrand<sup>2</sup>) in einigen Pilzen und später von Biedermann, v. Fürth und Schneider auch im Tierreiche gefundenen Tyrosinasen wirken dagegen auf Tyrosin und führen es in Homogentisinsäure (GONNERMANN)<sup>3</sup>) oder andere, 'gefärbte Verbindungen über. Eine andere, namentlich in Leber und Milz vorkommende Oxydase, von BURIAN

<sup>1)</sup> Vergl. Bioch. Zentralbl. 1, S. 417 u. 457.

<sup>?)</sup> Bezüglich der Arbeiten sämtlicher hier zitierten Forscher vergl. man Fussnote 2, S. 8.

<sup>3)</sup> BIEDERMANN, PFLÜGERS Arch. 72; v. FÜRTH u. SCHNEIDER, HOFMEISTERS Beiträge 1; GONNERMANN, PULTGERS Arch. 82.

ase genannt, hat die Fähigkeit, die von mehreren Forschern, wie TIENER, SCHITTENHELM, BURIAN 1), nachgewiesene oxydative Umon Xanthin und Hypoxanthin in Harnsäure zu bewirken.

die Oxydasen und Peroxydasen wie die Katalasen kommen im Manzenreiche sehr verbreitet vor.

andere Enzyme, zeigen wie aus dem obigen hervorgeht auch die nzyme eine ausgeprägte Spezifität, indem nämlich eine bestimmte B. die Lakkase, nur gewisse Substanzen, aber nicht andere oxvs Verhalten, welches schwer nach den üblichen Hypothesen über igsmodus der Oxydationsenzyme zu erklären ist, deutet nach Medwauf hin, dass die bei der Oxydation wirksamen Substanzen nicht terstoff, sondern eher auf die zu oxydierende Substanz einwirken.

Umfange Oxydationsenzyme bei den Oxydationen im Tierkörper d, lässt sich übrigens gegenwärtig nicht sagen, und es ist sogar sehr es in allen den Fällen, wo man Oxydationsenzyme gefunden zu t, wirklich um Enzyme sich gehandelt hat.

rsuchen mit Hydroperoxyd und pflanzlicher Peroxydase fanden BACH r<sup>3</sup>), dass Peroxyd und Peroxydase stets in konstanten Verhältnissen ktion sich beteiligen und dass die Peroxydase hierbei rasch verl, was gewiss nicht für die Enzymnatur derselben spricht. gezeigt, dass es in gewissen Fällen, wo scheinbar eine Oxydaseliegt, höchst wahrscheinlich nur um die Gegenwart von Nitrit sich d endlich ist daran zu erinnern, dass man in vielen Oxydasen Eisen und Mangan in r Eisen, bisweilen in bedeutender Menge, gefunden hat. Wie bei Enzymen. ren Oxydationen Mangano- und Ferrosalze als Katalysatoren wirksam man auch in einigen Fällen, wie für die manganhaltige Lakkase und die eisenhaltigen Oxydasen (SPITZERS Nukleoproteide), diesen e wichtige Rolle als "Sauerstoffüberträger" zugeschrieben. grosse Bedeutung des Eisens für die physiologischen Oxydationen r<sup>5</sup>) in seiner Arbeit über die Autoxydation des Ferrosulfates die ikeit gelenkt und von besonderem Interesse sind ferner die Arbeiten T<sup>6</sup>), welcher kolloidale Eiweissmanganlösungen dargestellt hat, die chende Ahnlichkeit mit Oxydaselösungen zeigen.

q

dürftiger sind unsere Kenntnisse von den reduzierenden Enzymen?), eduktasen oder Hydrogenasen. Zu den letzteren wird von

ZER, PFLÜGERS Arch. 76; WIENER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42; M, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 u. 48; BURIAN ebenda 48. UGERS Arch. 81.

d. d. chem. Gesellsch. 87.

sefte zum botan. Zentralbl. 18.

schr. f. anorg. Chem. 27.

pt. Rend. 187 u. 188.

LOUS u. GERARD, Compt. Rend. 129; Pozzi-Escot, Bull. Soc. chim. (3) 27.

einigen das sog. "Philothion", welches bei Gegenwart von Schwefel und Wasser Schwefelwasserstoff entwickelt, gerechnet, während andere dagegen einer solchen Ansicht nicht beipflichten können und die Enzymnatur des Philothions in 1ktione-Zweifel ziehen 1). Dass Reduktionen in grossem Umfange im Tierkörper vorkommen und oft Hand in Hand mit Oxydationen gehen, ist unzweifelhaft; inwieweit aber besondere Reduktionsenzyme hieran beteiligt sind, steht noch dahin. Nach Abelous und Aloy<sup>2</sup>) soll es aber sogar Enzyme geben, die sowohl oxydierend wie reduzierend wirken, indem sie den zur Oxydation eines Stoffes erforderlichen Sauerstoff einer anderen Substanz durch deren Reduktion entnehmen.

Die Fähigkeit, Hydroperoxyd zu zersetzen, ist bei vielen Enzymen beobachtet worden, kommt aber ihnen nicht als solchen zu<sup>8</sup>), sondern rührt von einem anderen Enzyme, einer Katalase, welche oft den anderen Enzymen als Verunreinigung anhaftet, her. Die Katalasen sind erst durch die Arbeiten von alasen. (). Loew 4) näher bekannt geworden, und er hat zwei verschiedene Katalasen, a- und \$\beta-Katalase untersucht. Die erstere, welche in Wasser nicht löslich ist, soll ein Nukleoproteid, die andere, die in Wasser lösliche 3-Katalase, eine Albumose sein.

Die Katalasen, deren Wirkung darin besteht, dass sie Hydroperoxyd in Sauerstoff und Wasserstoff zerlegen, kommen in der Tier- und Pflanzenwelt sehr verbreitet vor. Unter den tierischen Geweben scheint namentlich das Fetttommen gewebe nach L. LIEBERMANN 5) reich an Katalasen zu sein, eine Beobachtung. der alasen, die durch Euler 6) bestätigt und erweitert wurde. Verhältnismässig reich an Katalase sind auch Leber, Nieren und Milz, während Gehirn und Muskeln arm daran sind; die Verhältnisse sind jedoch bei verschiedenen Tierarten etwas verschieden 7). Das Blut enthält auch, wie längst bekannt, eine Katalase, welche von Senter<sup>8</sup>) "Hämase" genannt worden ist.

Die physiologische Bedeutung der Katalasen ist noch unbekannt. Nach LOEW 9) sollte ihnen die Aufgabe zukommen, das bei den Oxydationen, vielleicht

<sup>1)</sup> DE REY-PAILHADE, Recherches expér. sur le Philothion etc. Paris (G. MASSON) 1891 und Nouvelles recherches sur le Philothion, Paris (MASSON) 1892; POZZI-ESCOT l. c. und Chem. Zentralbl. 1904, I, S. 1645; CHODAT u. BACH, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 86; ABRLOUS u. RIBAUT, Compt. rend. 187 und Bull. soc, chim. Paris (3) 81.

<sup>2)</sup> Compt. Rend. 186, 187 und 188.

<sup>3)</sup> Vergl. AL. SCHMIDT, Zur Blutlehre, Leipzig 1892; JACOBSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16.

<sup>4)</sup> U. S. Dep. of Agricult. Rep. Nr. 68, Washington 1901 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 85.

b) PFLÜGERS Arch. 104.

<sup>6)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 7, wo man auch Literaturangaben findet,

<sup>7)</sup> Vergl. BATTELLI und STERN, Compt. Rend. 188; BATTELLI und HALIFF, Compt. rend, soc. biol. 57,

<sup>8)</sup> SENTER, Zeitschr. f. physikal. Chem. 44, ferner A. JOLLES und OPPENHEIM, VIRCHOWS Arch. 180; VILLE u. MOITESSIER, Bull. soc. chim. (3) 27; A. ROSENBAUM, SALKOWSKI-Festschrift 1904.

<sup>9)</sup> Vergl. Fusenote 2, S. 7.

mprodukt, auftretende und als Protoplasmagift schädlich wirkende yd zu zerstören, eine Annahme, die indessen von Euler 1) und Bedeutu unwahrscheinlich bezeichnet wird. EULER lenkt die Aufmerksamkeit Katalase rallelismus, welcher zwischen fett- und peroxydspaltender Wirkung zhen und tierischen Extrakte besteht, und glaubt sich zu dem Schlusse ss den lipolytischen Extrakten vorzüglich die Eigenschaft, Hydrozersetzen, zukommt.

her Beziehung zu den Oxydasen steht das glykolytische oder zucker-Enzym, welches in Blut und Geweben vorkommt und bei dem Abbau beteiligt sein soll. Auf dieses Enzym werden wir in einem folgen-, bei Besprechung der Glykosurie und der Diabetesfrage zurückad hier mag nur bemerkt sein, dass während einige, wie Spitzer, m als eine Oxydase bezeichnen, andere dagegen den Abbau des den Geweben als einen der alkoholischen Gärung analogen Vorgang

Glykoly tisches

alkoholische Gärung durch Hefe oder Zymase ist keine Oxydation chem Sinne, bei welcher freier Sauerstoff von dem Zucker aufgerd. Sie ist eher eine innere Oxydation, bei welcher ein Teil des uf Kosten eines anderen Teiles sich oxydiert und zuletzt ein Zerfall und Kohlensäure stattfindet. Nach neueren Untersuchungen von nd Meisenheimer, Stoklasa, Mazé<sup>2</sup>) handelt es sich hier um ein irken von zwei Enzymen, von denen das eine, die "Laktolase" oder "Laktazidase" (Buchner und Meisenheimer), den Zucker in iberführt, während das andere, die "Zymase" (Buchner und Meisener "Alkoholase" (Stoklasa), die Milchsäure in Alkohol und Kohlen-Nach mehreren Forschern soll hierbei der Weg von Zucker zu über Methylglyoxal, CH<sub>8</sub>. CO. CHO, gehen.

Alkohol

Alkoholgärung mittelst einer Zymase oder vielleicht eines Gemenges von en genannten Enzymen, Laktolase und Alkoholase, soll nun nach uchungen von Stoklasa und seinen Mitarbeitern 3) auch in den łeweben vorkommen können. Gegen diese Untersuchungen sind on mehreren Seiten Einwände erhoben worden, die wesentlich darauf , dass es in diesen Fällen nur um Wirkungen von Mikroorganismen elt hat 4). Nach der Ansicht des Verfassers sind indessen die An-STOKLASA und seinen Mitarbeitern nicht widerlegt worden, und man

Alkohol

PMEISTERS Beiträge 7.

HNER u. MEISENHEIMER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 87 u. 38; STOKLASA. tan. Gesellsch. 22, S. 358 u. 460; MAZÉ, Compt. rend. 188.

FMEISTERS Beiträge 8, Zentralbl. f. Physiol. 16, 17, 18; Ber. d. d. chem. ferner mit ČZERNÝ ebenda 36; mit JELINEK, ŠIMAČEK und VITEK, PFLÜGERS

gl. die Arbeiten von O. COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89, 42, 48; mpt. rend. 187; PORTIER, Compt. rend. soc. biol. 57.

kann nicht die Möglichkeit in Abrede stellen, dass auch in den tierischen Geweben bei anaërober Atmung eine Alkoholgärung vorkommen kann.

Die Enzyme können in gewissen Fällen auch auf einander einwirken, und ein Beispiel dieser Art liefert die Buchnersche Zymase, welche durch proteolytische Enzyme der Hefezellen zerstört werden kann. Ein anderes Beispiel ist das Pepsin, von welchem Diastase und besonders leicht das Trypsin geschädigt wird. Von besonderem Interesse ist diejenige Wirkung auf die Enzyme, welche durch die später zu erwähnenden Antienzyme ausgeübt wird und welche darin besteht, dass letztere als Antikörper die spezifische Wirkung der entsprechenden Enzyme hemmen oder aufheben.

In der Nomenklatur der Enzyme herrscht leider eine recht grosse Inkonsequenz. In den meisten Fällen wird das Enzym nach dem Substrate, auf welches es wirkt, genanut, z. B. Amylase, Lipase, Arginase, Urease; in anderen Fällen ist die Art der Wirkung das bestimmende, wie z. B. Oxydasen, Reduktasen, während in anderen Fällen das Umwandlungsprodukt dem Namen zugrunde gelegt wird, z. B. Alkoholase, Laktazidase, Glukase. Um eine klare und eindeutige Nomenklatur der Enzyme zu schaffen, hat v. Lippmann vorgeschlagen, die Namen der Enzyme aus zwei Worten zusammenzusetzen, von denen das erste das vom Enzym angegriffene Substrat bezeichnet, während das zweite auf die vom Enzym als ausschliessliches oder als wesentliches Produkt abgeschiedene Substanz hinweist. Maltoglukase ist also ein Enzym, welches aus Maltose d-Glukose, Amylomaltase ein solches, welches Maltose aus Amylum erzeugt usw.

Mehrere Enzyme werden als solche oder als Proenzyme von Zellen nach aussen sezerniert. Sie wirken, eventuell nach vorausgegangener Umwandlung in Enzyme, ausserhalb der Zelle, von welcher sie gebildet wurden, und werden dementsprechend Sekretenzyme oder extrazelluläre Enzyme genannt.

Diesen extrazellulär wirkenden Enzymen gegenüber gibt es aber andere, welche innerhalb der Zelle, also intrazellulär wirken und die man deshalb intrazelluläre Enzyme oder Endoenzyme genannt hat. Zu dieser Gruppe gehören ausser der Hefezymase zahlreiche Enzyme, namentlich, so weit bisher bekannt ist, Oxydasen und hydrolytisch wirkende Enzyme. Unter den letzteren sind am eingehendsten studiert die proteolytischen Enzyme, welche die zuerst von Salkowski und seinen Schülern beobachtete, bei Abwesenheit von Mikroorganismen verlaufende, durch Endoenzyme bedingte Selbstverdauung oder Autodigestion der Organe bewirken. Diese Autodigestion ist dann Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, namentlich von der Hofmeisterschen Schule und in erster Linie von Jacoby 2) gewesen. Der letztere hat dem Prozesse den Namen Autolyse gegeben und er hat gezeigt, dass die hierbei wirkenden Enzyme nicht von dem Verdauungskanale herrühren und von den Zellen aufgenommenes Pepsin oder Trypsin sind. Bei der Autolyse handelt es sich indessen nicht nur um eine Proteolyse, sondern es finden hier mehrere andere Prozesse, wie Spaltung von Fetten und Kohlehydraten, Oxydationen und Reduktionen und vielleicht auch Synthesen statt.

Anti-

Endo-

Autolyse.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Gesellsch. 36.

<sup>2)</sup> Eine Zusammenstellung der Literatur über intrazelluläre Enzyme und Autolyse findet man bei Jacoby, Über die Bedeutung der intrazellulären Fermente etc., Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. I., 1902.

Als Autolyse bezeichnet man deshalb auch meistens sämtliche, in herausgenommenen Organen oder Flüssigkeiten stattfindenden, von Mikroorganismen unabhängigen Enzymwirkungen, wobei nicht zu übersehen ist, dass autolytische Prozesse unter gewissen Verhältnissen auch intra vitam vorkommen. Zusammenwirken von verschiedenen Enzymen bei der Autolyse macht es auch verständlich, warum, wie besonders Levene und Jones 1) gezeigt haben, die bei der hydrolytischen Säurespaltung aus einem Organe erhaltenen Produkte zum Teil andere als die bei der Autolyse entstandenen sind.

In wie weit auch im Leben unter physiologischen Verhältnissen autolytische Vorgänge von statten gehen, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, und hierüber kann man höchstens Vermutungen hegen. Bei der Autolyse in einem ausgeschnittenen oder von dem Blute nicht mehr durchströmten Organe sind Autolyse. die Verhältnisse in vielen Hinsichten ganz andere als im Leben. Die erst nach wochen- oder monatelanger Autolyse bisweilen in sehr kleinen Mengen auftretenden Produkte gestatten gar keine Rückschlüsse bezüglich der vitalen Prozesse, und überhaupt müssen die Schlüsse hier mit grosser Vorsicht gezogen werden.

Die postmortale Autolyse, soweit man sie bisher studiert hat, ist vor allem eine Proteolyse; und man darf nicht übersehen, dass die bei ihr beteiligten Enzyme in vielen Fällen am besten bei saurer Reaktion wirken, während sie bei neutraler oder alkalischer Reaktion nur schwach oder gar nicht wirksam sind. Von nicht geringem Interesse ist auch die Beobachtung von Claypton und SCHRYVER 2), dass die Autolyse von Leber und Nieren erst nach einer latenten Periode von 2-4 Stunden nach der Herausnahme des Organes ihren Anfang Postmortale nimmt. Ob dies darauf beruht, dass die fraglichen Enzyme erst bei dem Absterben des Organes aus Proenzymen entstehen, oder darauf, dass hierbei irgend eine die Enzymwirkung hemmende Vorrichtung wegfällt, mag dahin gestellt sein. Neuere Untersuchungen von Wiener 3) sprechen indessen dafür, dass die postmortale Saurebildung das hierbei wirksame Moment ist. Die Bedeutung der autolytisch wirkenden proteolytischen Enzyme für das physiologische Zellenleben ist also schwer zu beurteilen; dass aber diese Enzyme unter pathologischen Verhältnissen eine bedeutungsvolle Wirkung entfalten können, scheint unzweifelhaft zu sein.

Als Beispiel einer Autolyse intra vitam, die von einigen als eine abnorme Steigerung einer physiologischen Autolyse angesehen wird, betrachtet man die Veränderungen der Leber und des Blutes bei der akuten Phosphorintoxikation und der akuten gelben Leberatrophie, wo man auch im Harne enzymatische Abbauprodukte des Eiweisses findet. Ein anderes Beispiel liefert die von

<sup>1)</sup> LEVENE, Amer. Journ. of Physiol. 11 u. 12 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; W. JONES ebenda 42.

<sup>2)</sup> Journal of Physiol, 31.

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. Physiologie 19, S. 349.

Pathologische Autolyse.

Enzymvirkung in Zellen. Fr. Müller 1) studierte Lösung des pneumonischen Infiltrates durch die Enzyme der eingewanderten und eingeschlossenen Leukozyten, und dies ist zugleich ein Beispiel von "Heterolyse", d. h. von einer Auflösung oder einem Zerfalle in einem Organe durch demselben nicht zugehörige sondern ihm von aussen zugeführte Enzyme. Eine, wenn auch weniger deutliche Autolyse tritt übrigens in solchen Organen oder Organteilen auf, welche infolge Zirkulationsstörungen nicht normalerweise ernährt werden und hierdurch einem allmählichen Schwund entgegengehen. Die geschädigten Teile fallen hier der Einschmelzung anheim, während die gesunden nicht angegriffen werden. Durch die obengenannte einschmelzende Wirkung, wie auch durch die bei der Autolyse beobachtete Bildung von bakteriziden Stoffen (Conradi) 2) und Antitoxinen (Blum) 3), kann die Autolyse zu einem Heilmittel und vielleicht auch zu einem Schutzmittel des Tierkörpers werden.

Es ist allerdings augenblicklich nicht möglich, die Bedeutung der bei der Autolyse wirksamen Enzyme für die physiologischen Verhältnisse zu beurteilen, dies widerspricht aber nicht der gang und gäbe Vorstellung, dass im normalen Zellenleben Enzyme eine äusserst wichtige Rolle spielen. Es sprechen im Gegenteil zahlreiche Beobachtungen hierfür, und man neigt wohl immer mehr zu der Ansicht, dass die chemischen Umsetzungen in den lebenden Zellen durch Enzyme ausgelöst werden und dass die letzteren als die chemischen Werkzeuge der Zellen zu betrachten sind (Hofmeister u. a.)<sup>4</sup>).

Die chemischen Vorgänge bei Tieren und Pflanzen stehen, wie oben erwähnt, nicht wie Gegensätze einander gegenüber. Sie bieten zwar Verschiedenheiten dar, sind aber im Grunde in qualitativer Hinsicht einerlei Art, und alle lebenden Zellen der Tier- und Pflanzenwelt sind, wie PFLÜGER sagt, blutsverwandt, aus derselben Wurzel stammend. Da der Tierkörper ein Komplex von Zellen ist, muss deshalb auch das Studium der chemischen Vorgänge nicht nur in höheren Pflanzen, sondern auch bei den einzelligen Organismen wesentlich zur Aufklärung der chemischen Vorgänge im Tierorganismus dienen können. Wenn schon aus diesem Gesichtspunkte ein biochemisches Studium der Mikroorganismen sehr bedeutungsvoll ist, muss in Anbetracht der wichtigen Rolle, welche solche Organismen für das Tierleben überhaupt und namentlich als Krankheitserreger spielen, das Studium der Lebensbedingungen der Mikroorganismen und der von ihnen gebildeten Produkte eine ungemein wichtige Aufgabe

Diese, von Mikroorganismen erzeugten Produkte können sehr verschiedenartig sein. Bei der von Fäulnisorganismen vermittelten Zersetzung tierischer Flüssigkeiten und Gewebe können u. a. auch Verbindungen basischer Natur ent-

der chemischen Forschung sein.

<sup>1)</sup> Verhandl, d. naturforsch, Gesellsch, in Basel 1901. Vergl. auch O. SIMON, Deutsch, Arch. f. klin, Mediz. 1901.

<sup>2)</sup> HOFMEISTERS Beiträge I.

<sup>3)</sup> Ebenda 5, S. 142.

<sup>4)</sup> F. HOFMEISTER, Die chemische Organisation der Zelle. Braunschweig 1901.

diesen gehören die in menschlichen Leichen zuerst von Selmi ged dann besonders von Brieger und Gautier<sup>1</sup>) studierten Leichen-Ptomaine, von denen einige, die Toxine, giftig, andere un- Ptomaine nd welche alle der Fettreihe angehören und meistens keinen Sauerm. Beispiele solcher basischen Substanzen sind die beiden Diamine, prin oder Pentamethylendiamin, C5H14N2, und das Putrescin thylendiamin, C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>, welche ein besonderes Interesse auch danen haben, dass sie bei gewissen pathologischen Zuständen, nämalera und Cystinurie<sup>2</sup>) im Darminhalte und im Harne gefunden Unter den von Fäulniserregern erzeugten Stoffen ist aber von ers grossen Interesse das von E. FAUST<sup>5</sup>) neulich isolierte Bakterienpsin, C5H14N2O2, welches als Träger der für faulende Massen chen toxischen Wirkungen anzusehen ist. Das Sepsin wurde von tristallisierendes Sulfat dargestellt, welches bei wiederholtem Einer Lösung leicht in Kadaverinsulfat übergeht.

Leukomaine.

Autointoxi-

Unterschied von den durch Mikrobien erzeugten Ptomainen und GAUTIER solche Stoffe basischer Natur, welche regelmässig und als Zersetzungsprodukte der Proteinsubstanzen im lebenden Orgatehen und welche folglich als physiologische Stoffwechselprodukte ind, als Leukomaine bezeichnet. Derartige Stoffe, zu denen st bekannte tierische Extraktivstoffe zu rechnen sind, hat GAUTIER 4) s tierischen Geweben, wie den Muskeln, isoliert. Die bisher bekomaine, von denen auch einige in kleinen Mengen giftig sind, es scheint, der Cholin-, der Harnsäure und der Kreatiningruppe an. den Leukomainen hat man eine gewisse Bedeutung als Krankheits-Man hat nämlich angenommen, dass diese Stoffe, lolge einer unvollständigen Exkretion oder Oxydation im Körper a, zu einer Autointoxikation Veranlassung geben könnten (Bou-5).

esonders grossem Interesse sind zahlreiche, in höheren Pflanzen und n Abrus- und Ricinussamen, in den Giften von Schlangen und Blutserum usw. vorkommenden toxischen Stoffe, vor allem aber die ranismen, insbesondere von Krankheitserregern, gebildeten Toxine,

п, Sulle ptomaine od alcaloidi cadaverici e loro importanza in tossicologia, Bologna d. d. Chem. Gesellsch. 11. Korrespon. v. H. SCHIFF: BRIEGER. Über Ptomaine. . Berlin 1885-1886; A. GAUTIER, Traité de chimie appliquée à la physiologie 2. pt. rend. 94.

l. BRIEGER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; BAUMANN und UDRANSZKY, rsiol. Chem. 18 u. 15; BRIEGER u. STADTHAGEN, Berl. klin. Wochenschr. 1889. . f. exp. Path. u. Pharm. 51.

soc. chim. 48 und A. GAUTIER, Sur les alcaloïdes dérivés de la destruction physiologique des tissus animaux, Paris 1886.

MARD, Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887. Vergl. Handbücher der klin. Medizin.

welche eine unverkennbare Verwandtschaft mit den Enzymen zeigen. näheres Eingehen auf diese verschiedenartigen Stoffe, Lysine, Agglutinine, Toxine usw. wie auch auf die Antitoxine und die Immunitätslehre überhaupt liegt ausserhalb des Rahmens dieses Buches, und trotz der ungemein grossen Wichtigkeit des Gegenstandes können also diese Verhältnisse hier nicht abgehandelt werden. Nur auf eine der vielen zwischen Toxinen und Enzymen bestehenden Ähnlichkeiten mag es im Anschluss an das oben von den Enzymen Gesagte gestattet Toxine und sein, die Aufmerksamkeit hier zu lenken. Wie man durch wiederholtes Einverwandte
stoffe. führen von einem Toxine in einen Tierkörner denselben zur Bildung von dem führen von einem Toxine in einen Tierkörper denselben zur Bildung von dem entsprechenden Antitoxine reizen kann, so ist es, wie Morgenroth 1) als erster zeigte, auch möglich, durch steigende Zufuhr von einem Enzyme (z. B. Labenzym), im Körper ein Antienzym (ein Antilab) zu erzeugen. Ähnliche Antienzyme sind dann in mehreren anderen Fällen erzeugt worden, was nicht befremden kann, denn es handelt sich hier nur um spezielle Fälle des allgemeinen Immunitätsgesetzes, nach welchem der Tierkörper die Fähigkeit hat, durch von ihm selbst erzeugte Reaktionsprodukte eingeführte, fremdartige Stoffe unschädlich zu machen.

1) Zentralblatt f. Bakteriol. u. Parasitenkunde 26.

### Zweites Kapitel.

## Die Proteinstoffe.

Hauptmasse der organischen Bestandteile der tierischen Gewebe amorphen, stickstoffhaltigen, sehr zusammengesetzten Stoffen von ekulargewichte. Diese Stoffe, welche entweder Eiweisskörper im ne oder auch ihnen nahe verwandte Stoffe sind, nehmen durch ihr Vorkommen unter den organischen Bestandteilen des Tierkörpers den ein. Aus diesem Grunde sind sie auch zu einer besonderen Gruppe führt worden, der man den Namen die Proteingruppe (aus πρωτευο, erste, nehme den ersten Rang ein) gegeben hat. Sämtliche dieser ehörigen Stoffe nennt man Proteinstoffe, wenn auch in einzelnen Eiweisskörper im engeren Sinne mit demselben Namen bezeichnet

Protein-

iche Proteinstoffe 1) enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff toff. Die meisten enthalten auch Schwefel, einige daneben Phosphor auch Eisen. Kupfer, Chlor, Jod und Brom sind auch in einigen inden worden. Beim Erhitzen werden alle Proteinsubstanzen allsetzt. Sie entwickeln dabei einen starken Geruch nach verbranntem verbrannter Wolle. Gleichzeitig geben sie brennbare Gase, Wasser, Ammoniak, stickstoffhaltige Basen nebst mehreren anderen Stoffen terlassen eine reichliche Menge Kohle. Bei hydrolytischer Spaltung ille ausser stickstoffhaltigen basischen Substanzen namentlich reichzaminosäuren verschiedener Art.

Proteinstoffe im allgemeinen

Stickstoff kommt in den Proteinstoffen in verschiedenartiger Bindung es macht sich auch in der Verteilung des Stickstoffes auf den Spalten derselben kund. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren 1. den als Ammoniak leicht abspaltbaren sogenannten Amidstick-

Literatur über die Proteinstoffe bis zum Jahre 1885 findet man bei E. DRECHSEL schatze über Eiwelsekörper in LADENBURGS Handwörterbuch der Chemie 3, Die neuere Literatur bis zum Jahre 1903 findet man bei O. COHNHEIM, Chemie per. 2. Auflage. Braunschweig 1904.

stoff, 2. einen mit Diaminovaleriansäure zu Arginin verbundenen Guanidin-Verteilung rest, den man auch als harnstoffbildende Gruppe bezeichnet hat, 3. den in Stickstoffes, basischen, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Produkten (zu welchen auch der Guanidinrest im Arginin gehört) enthaltenen Basenstickstoff, "Diaminosäurenstickstoff", 4. den Monoaminosäurenstickstoff und 5. den Stickstoff der in wechselnden Mengen auftretenden humusähnlichen Melanoidine, die indessen nur sekundär entstandene Laborationsprodukte sein dürften.

Die quantitative Verteilung des Gesamtstickstoffes auf die obigen fünf

Gruppen ist in verschiedenen Proteinsubstanzen eine verschiedene, kann aber infolge der obengenannten Melanoidinbildung und der Mängel der bisher gebrauchten Methoden 1) nicht ganz sicher angegeben werden. Das folgende dürfte jedoch wenigstens eine ungefähre Vorstellung geben können<sup>3</sup>). Der locker gebundene sog. Amidstickstoff scheint in den Protaminen gänzlich zu fehlen. Im Leime beträgt er 1-2 p. c., in anderen tierischen Proteinsubstanzen 5-10 p. c. in den pflanzlichen Gluteneiweissstoffen dagegen 13-20 p. c. von dem Gesamt-Quantitative Ver. stickstoffe. Der Guanidinstickstoff kann in den Protaminen 22-44, in den stickstoffes. Histonen 12-13, im Leime etwa 8 und in anderen Proteinstoffen etwa 2-5 p. c. vom Gesamtstickstoffe betragen. Für den durch Phosphorwolframsäure fällbaren Basenstickstoff (einschliesslich des Guanidinrestes) hat man bei den Protaminen rund 35-88, in den Histonen 35-42,5, in anderen tierischen Proteinsubstanzen 15-25, in dem Zein und dem Gluteneiweisse 5-14 und in pflanzlichem Globulin bis zu 37 p. c. gefunden. Die Hauptmenge des Stickstoffes, 55 bis 76 p. c., kommt, mit Ausnahme der Protamine, auf die Monoaminosäuregruppen. Die Zahlen für den Melanoidinstickstoff schwanken zu bedeutend, um hier Erwähnung finden zu können.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass der Stickstoff in den allermeisten Proteinstoffen in solcher Bindung vorkommt, dass seine Hauptmenge bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren als Aminoverbindungen in den Spaltungsprodukten Bei Einwirkung von salpetriger Säure auf Proteinstoffen tritt nur wenig, etwa 1-2 p. c. Stickstoff, den man von NH<sub>2</sub>-Gruppen hergeleitet hat, Bindung des aus <sup>8</sup>), und aus dem Grunde hat man die Annahme gemacht, dass solche Gruppen nur in geringer Menge in den Proteinstoffen vorgebildet sind. Eine solche Annahme ist jedoch nicht hinreichend begründet, um so weniger, als nach Levites 4) durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Proteinsubstanzen die Menge

Stickstoffes

<sup>1)</sup> Vergl. die Arbeiten von HAUSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27 u. 29; HENDERSON, ebenda 27; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda 30; KUTSCHER ebenda 31 u. 38; HART ebenda 33; GÜMBEL, HOFMRISTERS Beiträge 5; ROTHERA ebenda.

<sup>2)</sup> Vergl. die Arbeiten sub. 1 und BLUM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; KOSSEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 84, S. 3214; HOFMEISTER, Ergebnisse der Physiol., Jahrg. 1, Abt. I, S. 759, wo man die einschlägige Literatur findet, und Osborne u. HARRIS, Chem. Zentralbl. 1903, I., S. 1279; GÜMBEL l. c.

<sup>8)</sup> Vergl. C. PAAL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29; H. Schiff ebenda S. 1354; O. LOEW, Chemiker-Ztg. 1896 und O. NASSE, PFLÜGERS Arch. 6.

<sup>4)</sup> LEVITES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

kstoffes nicht vermindert wird. Auf Grund mehrerer Beobachtungen mwärtig allgemein der Ansicht, dass die in den Spaltungsprodukten Aminogruppen in den ursprünglichen Proteinsubstanzen als Iminokommen.

chwefel kommt in den verschiedenen Proteinstoffen in sehr ver-Einzelne, wie die Protamine und angeblich auch geieneiweisskörper 1), sind schwefelfrei. Andere, wie der Leim und das Schwefel in sehr arm an Schwefel, während andere, namentlich die Hornsubhältnismässig reich daran sind. Bei hydrolytischer Spaltung mit in wird der Schwefel der Proteinstoffe regelmässig, wenigstens zum retin (K. MÖRNER) oder bei schwefelarmen Stoffen als Zystein welch letzteres jedoch nach MÖRNER und PATTEN erst sekundär Aus einigen Proteinstoffen hat man auch a-Thiomilch-R, FRIEDMANN, FRÄNKEL), die nach MÖRNER ebenfalls sekundär kaptane und Schwefelwasserstoff (SIEBER und SCHOUBENKO, RUBNER) ach Äthylsulfid riechenden Körper (Drechsell) erhalten 2).

Schwefel in

r Einwirkung von siedender Kali- oder Natronlauge scheidet sich ein Teil des Schwefels als Schwefelalkali ab, welches mit Bleiazetat 1 und quantitativ bestimmt werden kann (Fleitmann, Danilewsky, L. SCHULZ, OSBORNE, K. MÖRNER) 8). Der Rest lässt sich dagegen m Schmelzen mit Alkali und Salpeter als Sulfat nachweisen. ischen dem mit Alkali abspaltbaren und nicht abspaltbaren Schwefel hiedenen Eiweissstoffen eine verschiedene; hieraus lassen sich aber weiteres bestimmte Schlüsse bezüglich der Anzahl Bindungsformen ls im Proteinmoleküle ziehen. Aus dem Zystin können nämlich, NER gezeigt hat, rund nur 8/4 des Schwefels mit Alkali abgespalten ähnliches gilt auch für den zystinliefernden Komplex der Proteinn man die Menge des bleischwärzenden Schwefels in einem Protein- formen des multipliziert, erhält man die entsprechende Menge Zystinschwefel Schwefels. Bei solchen Berechnungen fand MÖRNER, dass in einigen Hornsubstanz, Serumalbumin und Serumglobulin, die Mengen des Gesamtschwefels identisch sind, und dass folglich für die Annahme er Bindungsform des Schwefels in diesen Stoffen kein Grund voraderen, wie im Fibrinogen und Ovalbumin, kam dagegen nur die ein Drittel des Schwefels als Zystinschwefel vor.

gl. M. NENCKI u. F. SCHAFFER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 20 und M. NENCKI, m. Gesellsch. 17.

MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 34 u. 42; PATTEN, ebenda 39; EMBDEN PTER ebenda 20; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 8; SIEBER u. SCHOUBENKO. sences biolog. de St. Pétersbourg 1; RUBNER, Arch. f. Hygiene 19; DRECHSEL, bysiol. 10, S. 529; FRÄNKEL, Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. 112, II. b. 1903. ETMANN, Annal. de Chem. u. Pharm. 66; DANILEWSKY, Zeitschr. 1. phys. IGER, PPLÜGERS Arch. 48; FR. SCHULZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; OSRORI exp. Stat. Ann. Report for 1900. New Haven; MÖRNER l. c.

Spaltung

stoffe,

Nach Raikow 1) spalten keratinartige Eiweisskörper beim Behandeln mit Oxydierter Phosphorsäure bei gewöhnlicher Temperatur Schwefeldioxyd ab, woraus er folgert, dass ein Teil des Schwefels in dem Eiweisse, speziell in dem Keratin, direkt mit dem Sauerstoff in Verbindung steht und wahrscheinlich sulfitartig gebunden ist.

Die Konstitution der Proteinstoffe ist noch unbekannt, wenn auch die grossen Fortschritte der letzten Jahre diese Frage ihrer Lösung wesentlich näher geführt haben. Zur Erforschung dieser Konstitution hat man die Proteinstoffe in verschiedener Weise in einfachere Bruchstücke aufzuspalten versucht, und die hierzu benutzten Methoden sind verschiedener Art. Bei diesen Zersetzungen, zu welchen in erster Linie Eiweissstoffe im eigentlichen Sinne, vor allem kristallisierte Eiweissstoffe zu verwenden sind, erhält man meistens erst grössere Atomkomplexe, Albumosen und Peptone, welche noch den Eiweisscharakter tragen, die aber dann weiter zerfallen, bis man zuletzt einfachere, meistens kristallisierende oder jedenfalls gut charakterisierbare Endprodukte erhält.

Beim Erhitzen von Eiweiss mit Barythydrat und Wasser in geschlossenen Gefässen auf 150—250 °C erhielt Schützenberger 2) eine Menge von Produkten, darunter Ammoniak, Kohlensäure, Oxalsäure, Essigsäure und — als Hauptprodukt — ein Gemenge von Aminosäuren. Der von ihm aus diesen Versuchsergebnissen gezogene Schluss, dass das Eiweiss ein komplexes Ureid oder Oxamid sei, ist indessen aus mehreren Gründen nicht berechtigt 3).

Beim Schmelzen von Eiweiss mit Atzkali entweichen Ammoniak, Methylmerkaptan und andere flüchtige Produkte, und es entstehen unter anderem: Leuzin, aus welchem dann flüchtige Fettsäuren, wie Essigsäure, Valeriansäure und auch Buttersäure hervorgehen, ferner Tyrosin, aus welchem später Phenol gebildet wird, Indol und Skatol. Über die bei hydrolytischer Spaltung durch Mineralsäuren darstellbaren Produkte liegt eine Fülle von Untersuchungen verschiedener Forscher vor, unter denen Hlasiwetz und Habermann, Ritthausen und Kreusler, E. Schulze und seine Mitarbeiter, Drechsel, Siegfried, R. COHN, KOSSEL und seine Schüler, K. MÖRNER, ABDERHALDEN, SKRAUP und in letzter Zeit namentlich E. FISCHER und seine Mitarbeiter zu nennen sind 1), Als Hauptprodukte hat man hierbei erhalten: Monoaminosauren, wie Glykokoll, Alanin, Aminovaleriansäure, Leuzin, Tyrosin, Phenylaminopropionsäure, Asparaginund Glutaminsäure, Zystein und dessen Sulfid Zystin; die sog. Hexonbasen, Lysin, Arginin und Histidin, von denen die zwei erstgenannten Diaminosäuren sind; Oxymonoaminosäuren, wie Serin, Oxyaminobernsteinsäure und Oxyaminokorksäure; Oxydiaminosäuren, wie Oxydiaminokorksäure, Oxydiaminosebazinsäure,

Hydrolytische Spaltungsprodukte.

<sup>1)</sup> Vergl. Bioch. Zentralbl. 4, S. 353.

<sup>2)</sup> Annal. de Chim. et Phys. (5) 16 und Bull. soc. chim. 28 u. 24.

<sup>3)</sup> Vergl. HABERMANN u. EHRENFELD, Zeitschr. f. physiol, Chem. 30.

<sup>4)</sup> Bezüglich der Literatur kann auf O. COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper, 2. Aufl., Braunschweig 1904 und F. HOFMEISTER, Ergebnisse der Physiolog. 1, Abt. 1, 1902, S. 759, hingewiesen werden. Vergl. auch die besonderen Zitate weiter unten.

ydodekansäure, Kasean- und Kaseinsäure; α-Pyrrolidin- und Oxybonsäure; Indolaminopropionsäure; Schwefelwasserstoff, Äthylsulfid, Ammoniak und Melanoidine 1), welch letztere indessen sekundär ndensationsprodukte sein dürften.

proteolytische Enzyme kann das Eiweiss, wie später ausführlicher rden soll, in eine grosse Anzahl von Stoffen gespalten werden. Es erster Linie Albumosen und Peptone, ferner reichlich Monoaminoniedener Art, Hexonbasen, Tryptophan (Proteinochromogen), welches inopropionsäure ist, und endlich Oxyphenyläthylamin, Diamine, ein niak u. a.

r Fäulnis entsteht eine grosse Menge von Substanzen. Auch hier ster Linie dieselben Stoffe wie bei der Zersetzung durch proteome gebildet; aber es folgt dann eine weitere Zersetzung, wobei eine I von Stoffen, die teils der Fettreihe und teils der aromatischen klischen Reihe angehören, gebildet werden. Zu jener Reihe gehören ze der flüchtigen Fettsäuren, wie Kapronsäure, Valeriansäure und ferner Bernsteinsäure, Kohlensäure, Methan, Wasserstoff, Schwefeldethylmerkaptan u. a. Hierher gehören auch die Ptomaine, die incheinlich zum Teil durch sehr verschiedenartige chemische Prozesse, en, entstehen dürften.

Zersetzung durch Fäulnis.

ulnisprodukte der aromatischen und heterozyklischen Reihen lassen Salkowski in drei Gruppen teilen, nämlich: a) die Phenolgruppe, as Tyrosin, die aromatischen Oxysäuren, das Phenol und Kresol ge-Phenylgruppe mit der Phenylessigsäure und der Phenylpropionsäure c) die Indolgruppe, welche Indol, Skatol, Skatolessigsäure und säure umfasst. Diese verschiedenen Produkte entstehen bei der Luftzutritt. Bei der Fäulnis des Eiweisses durch anaerobe Spaltresenheit von Sauerstoff erhielten Nencki und Bovet<sup>2</sup>) nur p-Oxysäure. Phenylpropionsäure und Skatolessigsäure. Diese drei Säuren naszierenden Wasserstoff aus den drei entsprechenden Aminosäuren, der Phenylaminopropionsäure und der Skatolaminoessigsäure (Indolsäure) entstehen, und diese drei letztgenannten Aminosäuren sollen Encki in dem Eiweissmoleküle präformiert enthalten sein.

Aromatische Fäulnisprodukte.

th zu tiefgreifender Einwirkung von Chlor, Brom oder Jod auf das Halogen in mehr oder weniger fester Bindung in das Eiweiss , Blum, Blum und Vaubel, Liebrecht, Hopkins und Brook, Kurajeff u. a.), und je nach der Verfahrungsweise kann man verschiedenem, aber konstantem Halogengehalt darstellen (Hopkins Hierbei wird das Eiweiss derart verändert, dass es keinen durch tharen Schwefel enthält und ferner weder die Millonsche Reaktion

SAMUELI, HOFMEISTERS Beiträge 2.

waxx, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, S. 215 und 27, S. 302; NENCKI u. R. f. Chem. 10.

Einwirkung von Halogenen.

gibt, noch als Spaltungsprodukt Tyrosin liefert. Gewöhnlich erklärt man dies durch die Annahme einer Substitution von Wasserstoff durch Jod im aromatischen Tyrosinkern; da aber nach Oswald die nur sehr wenig Tyrosin liefernde Heteroalbumose etwa dieselbe Menge Jod wie die viel Tyrosin gebende Protalbumose aufnimmt, scheint das Jod jedenfalls nicht von dem tyrosinbildenden Atomkomplexe allein gebunden zu sein. Bei der Jodierung findet ausserdem eine Oxydation und nach Schmidt auch eine kontinuierliche Abspaltung von Amidogruppen statt. Es können ferner nach ihm Phenol und p-Kresol als Spaltungsprodukte des Tyrosins nebst Benzoesäure durch Oxydation der Phenylaminopropionsäure entstehen.

Durch Oxydation von Eiweiss mit Kaliumpermanganat hat MALY eine Säure, die "Oxyprotsulfonsäure", C 51,21; H 6,89; N 14,59; S 1,77; O 25,24 p. c. erhalten, welche kein Spaltungs-, sondern ein Oxydationsprodukt, in welchem die Gruppe SH in SO<sub>2</sub>OH übergegangen ist, sein soll. Die Säure gibt nicht die Millonsche Reaktion, liefert kein Tyrosin oder Indol, gibt aber in der Kalischmelze Benzol. Bei fortgesetzter Oxydation erhielt MALY eine andere Säure, die "Peroxyprotsäure", welche noch die Biuretreaktion gibt, von den meisten eiweissfällenden Reagenzien aber nicht gefällt wird. Das von Schulz bei Oxydation von Eiweiss mit Hydroperoxyd erhaltene "Oxyprotein" steht betreffs der Zusammensetzung und der allgemeinen Charaktere der Oxyprotsulfonsäure nahe, enthält aber bleischwärzenden Schwefel und gibt die MILLONsche Reaktion. Das Oxyprotein soll ein reines Oxydationsprodukt sein, während bei der Entstehung der Oxyprotsulfonsäure nach Schulz auch eine Spaltung Nach neueren Untersuchungen von v. Fürth?) gibt es aber mindestens drei verschiedene Peroxyprotsäuren (aus Kasein), die durch eine verschiedene Verteilung des Stickstoffes in dem Moleküle voneinander sich unterscheiden. Bei Behandlung mit Barytwasser spalten sich aus ihnen basische Komplexe und Oxalsäuregruppen ab und es entstehen neue, die Biuretreaktion gebende Stoffe, die "Desaminoprotsäuren". Die letzteren, welche bei der Hydrolyse Benzoesäure, aber keine Diaminosäuren geben, können im Gegensatz zu den Peroxyprotsäuren weiter oxydiert werden, und sie liefern hierbei eine neue Gruppe von Säuren, die "Kyroprotsäuren", welche die Biuretprobe geben, etwa die Hälfte des Stickstoffes (11,08 p. c. Gesamtstickstoff) in säureamidartiger Bindung enthalten aber weder basische Produkte noch Benzoesäure liefern.

Ozydationen des Eiweisses.

Bei der Oxydation von Leim oder Eiweiss mit Permanganat hat man ferner Oxaminsäure, Oxamid, Oxalsäure, Oxalursäureamid, Bernsteinsäure, mehrere

<sup>1)</sup> LOEW, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 31; Blum, Münch. med. Wochenschr. 1896; Blum u. Vaubel, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 57; Liebrecht, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30; Hopkins u. Brook, Journ. of Physiol. 22; Hopkins u. Pinkus, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 31; F. Hopkiester, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; Kurajeff ebenda 26; Oswald, Hopkiesters Beitr. 3; C. H. L. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 36, 37.

<sup>2)</sup> MALY, Wien. Sitzungsber. 91 u. 97, auch Monatshefte f. Chem. 6 u. 9; vergl. auch BONDZYNSKI u. ZOJA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; BERNERI ebenda 26; SCHULZ ebenda 29. v. Fürth, Hofmeisters Beiträge 6.

tsäuren und das zuerst von Lossen als Oxydationsprodukt nachpanidin erhalten (Kutscher, Zickgraf, Seemann, Kutscher und

dukt der Oxydation mit Ferrosulfat und Hydroperoxyd haben BLUMENTHAL aus Leim und ORGLER<sup>3</sup>) aus Ovalbumin Azeton erhalten. JOLLES<sup>3</sup>) behauptet kion verschiedener Eiweisskörper mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung reich-Harnstoff erhalten zu haben, eine Angabe, deren Richtigkeit jedoch von anderen de. Bei der Oxydation von Eiweiss in saurer Flüssigkeit hat man übrigens Bäuren, deren Aldehyde, Nitrile und Ketone, ferner Zyanwasserstoff, Benzoesäure

ters aure gibt verschiedene Nitroprodukte. Eine Melanoidinsubstanz, "Xanthomeln v. FURTH 1) gefunden. HABERMANN und EHRENFELD 5) erhielten unter anderen ch Oxyglutarsäure. Durch Einwirkung von Brom unter starkem Druck hat e von Derivaten wie: Bromanil und Tribromessigsäure, Bromoform, Leuzinimid, aure, Tribromaminobenzoesäure u a. erhalten. Mit Königswasser erhielt man Dxalsaure, Chlorazol u. a. Über die Einwirkung von Chlor auf Eiweiss und produkte. tehenden Produkte liegen neuere Untersuchungen von Habermann und Ehren-RZER 6) vor.

Oxvda-

pckener Destillation liefert das Eiweiss eine Menge Zersetzungsprodukte von nzlichem Geruch und hinterlässt eine porose, glänzende, stickstoffhaltige Kohle. maprodukte sind teils eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von brenzlichem s Ammoniumkarbonat und Azetat, Ammoniumsulfid, Zyanammonium, brenzliche tält, und teils ein aus Kohlenwasserstoffen, stickstoffhaltigen Basen der Anilin-Ihen und einer Menge von unbekannten Stoffen bestehendes braunes Öl.

Torkommen von Proteinsubstanzen, welche eine Kohlehydratgruppe Die Natur dieses, durch Säure abst seit längerer Zeit bekannt. Kohlehydrates, dessen Menge sogar 35 p. c. betragen kann, ist vor die Untersuchungen von FRIEDRICH MÜLLER und seinen Schülern ?) rorden, und es hat sich dabei herausgestellt, dass es immer um einen r und regelmässig um Glukosamin sich handelt. Dass aber auch Eiweisskörper als hydrolytisches Spaltungsprodukt ein Kohlehydrat ien, ist zuerst von Pavy an Ovalbumin gezeigt worden. ersuchungen von Fr. Müller, Weydemann, Seemann, Frankel, moleküle. und Langstein 8) haben gelehrt, dass das Kohlehydrat auch in e Glukosamin ist. Auch in einigen anderen Eiweissstoffen, Eirumglobulin, Serumalbumin, Erbsenglobulin, Albumin der Gramineen,

3BN, Annal. d. Chem. u. Pharm. 201; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. F ebenda 41; SEEMANN ebenda 44; KUTSCHER u. SCHENCK, Ber. d. d. chem.

MENTHAL u. NEUBERG, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ORGLER, HOFMEISTERS

schr. f. physiol. Chem. 82 u. 88. tl. Malys Jahresberichte. Bd. 80, S. 24.

chr. f. physiol. Chem. 85.

ERMANN u. EHRENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 82; PANZER ebenda 83 u. 84. LER, Sitzber. d. Ges. d. Naturw. zu Marburg 1896 u. 1898 und Zeitschr. f.

dchtlich der hier in Frage kommenden Literatur kann auf die Arbeit von FR. schr. f. Biologie 42, von LANGSTEIN, Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 und HOFMEISTERS Beiträge 6 hingewiesen werden. ABDERHALDEN, BERGELL u. DÖRPINGHAUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

Dottereiweiss und Fibrin hat man Kohlehydratkomplexe, wenn auch bisweilen nur in sehr geringer Menge, nachweisen können. In anderen Eiweissstoffen dagegen, wie in Edestin (aus Hanfsamen) und Kasein, Myosin, reinem Fibrinogen und Ovovitellin hat man mit negativem Erfolge nach Kohlehydraten gesucht. Es enthalten also nicht alle Eiweissstoffe eine Kohlehydratgruppe, und da die Befunde verschiedener Forscher etwas widersprechend sind, müssen fortgesetzte Untersuchungen darüber entscheiden, ob die Kohlehydratgruppe dem eigentlichen Eiweisskomplexe angehört oder nur mit dem Eiweissstoffe verbunden ist, bezw. denselben verunreinigt. Mehrere Beobachtungen 1) sprechen nämlich dafür, gruppen im dass sogar bei Verarbeitung von kristallisierten Eiweissstoffen eine Beimengung von anderen Proteinsubstanzen leider nicht ausgeschlossen ist, was namentlich in Anbetracht der bisweilen sehr geringfügigen Kohlehydratmengen nicht zu übersehen ist. Bei dieser Sachlage dürfte es jedenfalls noch zu früh sein, die Kohlehydratgruppen zu den aus einer Zertrümmerung des eigentlichen Eiweisskomplexes hervorgehenden Kohlenstoffkernen zu rechnen.

Kolden-

stoffkerne.

Kahla-

hydrat-

Die oben besprochenen, zum Abbau der Proteinsubstanzen verwendeten Methoden haben einen wesentlich verschiedenen Wert, ergänzen aber zum Teil einander. Als die, zur Gewinnung der im Proteinmoleküle vorgebildeten Kohlenstoffkerne geeignetste Methode dürfte aber die Hydrolyse durch siedende, verdünnte Mineralsäuren und durch proteolytische Enzyme zu bezeichnen sein. Die wichtigsten der bisher erhaltenen Kohlenstoffkerne sind folgende.

# I. Der aliphatischen Reihe angehörige Kerne.

A. Schwefelfreie aber stickstoffhaltige: 1. Ein Guanidinrest (mit Ornithin zu Arginin verbunden). 2. Einbasische Monoaminosäuren: Glykokoll (Aminoessigsäure), Alanin (Aminopropionsaure), Aminovaleriansaure, Leuzin (Isobutylaminoessigsaure) und Isolenzin. 3. Zweibasische Monoaminosauren: Asparagiusaure (Aminobernsteinsaure) und Glutaminsaure (Aminoglutarsaure). 4. Orymonoaminosäuren: Serin (Oxyaminopropionsaure), Oxyaminobernsteinsäure und Oxyaminokorksäure. 5. Einbasische Diaminosäuren: Diaminoessigsäure, Ornithin (Diaminovaleriansaure) und Lysin (Diaminokapronsaure). 6. Orydiaminosauren: Oxydiaminokorksäure, Oxydiaminosebazinsäure, Diaminotrioxydodekansäure, Kasean-und Kaseinsäure.

B. Schwefelhaltige: Zystein (Aminothiomilehsaure) und dessen Sulfid Zystin, der Kohlen-Thiomilchsäure, Merkaptane und Athylsulfid,

Thersicht im Protein-molekfile.

# II. Der karbozyklischen Reihe angehörige Kerne.

Phenylaminopropionsaure und Tyrosin.

# III. Der heterozyklischen Reihe angehörige Kerne.

A. Aus der Pyrrolgruppe: Pyrrolidinkarbonsäure (α-Prolin) und Oxypyrrolidinkarbonsäure. B. Aus der Indolgruppe: Tryptophan oder Indolaminopropionsäure, aus welcher durch Fäulnis Indol und Skatol bervorgehen.

Bezüglich dieser Kohlenstoffkerne ist zu bemerken, dass sie nicht alle in jedem untersuchten Eiweisskörper gefunden worden sind, und ferner, dass man ein und dasselbe Spaltungsprodukt, wie z. B. Glykokoll, Leuzin, Tyrosin, Zystin,

<sup>1)</sup> Vergl. WICHMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27 und SCHULZ, Die Grösse des Eiweissmoleküls. Jena 1903, S. 51.

eicher Menge aus verschiedenen Proteinsubstanzen gewonnen hat. ntliche obengenannte Kohlenstoffkerne im Proteinmoleküle vorgeat übrigens schwer zu sagen. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, kohlen-stoffkerne. ei der Hydrolyse einzelne Kohlenstoffkerne sekundär aus anderen (an kann auch nicht die, besonders von Loew 1) hervorgehobene n Abrede stellen, dass bei der Hydrolyse bedeutende Atomverder Spaltung vielleicht vorangehen, und dass folglich zwei Kohlenie z. B. Leuzin und Lysin oder Tyrosin und Phenylalanin, aus Atomgruppierung je nach der Natur der benachbarten Gruppen könnten.

wenn man dies zugibt, so steht es jedoch unzweifelhaft fest, dass ichlich grösste Menge der Spaltungsprodukte der Proteinsubstanzen sind. EMIL FISCHER hat gezeigt, dass die Aminosäuren die Fähignich leicht aneinander zu lagern, indem unter Austreten von Wasser ppe der einen Aminosäure mit der Karboxylgruppe der anderen Diesem Verhalten entsprechend kann man, wie HOFMEISTER 2) Verkettung vandergesetzt hat, sich die Eiweissstoffe der Hauptsache nach als ınsation von Aminosäuren entstanden vorstellen, wobei man sich fung der letzteren untereinander durch Iminogruppen, etwa nach en Schema, zu denken hat.

NH.CH.CO-NH.CH.CO-NH.CH.CO-NH.CH.CO-CH<sub>2</sub>. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH) CH<sub>2</sub>. COOH C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> CaHa. CHa. NHa (Leuzin) (Tyrosin) (Asparaginsaure) (Lysin).

Verkettungen von Aminosäuren sind für die Synthesen von eiweissoffen von der allergrössten Bedeutung. Es liegen zwar ältere An-FRIMAUX, SCHÜTZENBERGER und PICKERING über künstliche Dareiweissähnlichen Substanzen vor, indem es nämlich den genannten lang, aus verschiedenen Aminosäuren, teils für sich und teils in nit anderen Stoffen, wie Biuret, Alloxan, Xanthin oder Ammoniak, Synthesen zu erzeugen, die in mehreren Beziehungen den Eiweissstoffen ähneln. m Interesse sind aber die von Currius und seinen Mitarbeitern Untersuchungen, durch welche die sogenannte "Biuretbase" (Tri-Ithylester) und dann viele andere, dem Eiweiss verwandte Stoffe largestellt worden sind. Die meisten und wichtigsten Arbeiten über

peptiden.

<sup>1</sup> von Aminosauren rühren indessen von E. Fischer 3) und seinen v, Die chem. Energie d. lebenden Zellen, München 1898 und HOFMEISTERS

den Bau des Eiweissmolcküls. Gesellsch. Deutsch, Naturforscher und Ärzte, 2 und Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1. Abt. 1, S. 759.

<sup>1.</sup> PICKERING, King's College London, Physiol. Laborat. Collect. Papers 1897, Arbeiten von GRIMAUX zitiert sind; ferner Journ. of Physiol. 18 und Proceed. 1897; SCHUTZENBERGER, Compt. rend. 106 u. 112; CURTIUS, Journ. f. prakt. 16 u. 70 und Ber, d. d. Chem. Gesellsch. 87; FISCHER und Mitarbeiter ebenda und Annal, d. Chem. u. Pharm. 340.

Schülern her. Es ist nämlich ihm gelungen, eine grosse Menge von zusammengesetzten Stoffen, von ihm Polypeptide genannt, darzustellen, die, je nachdem sie zwei oder mehrere Aminosäuregruppen verkuppelt enthalten, Di-, Tri-Tetrapeptide usw. genannt werden. Als Beispiele von Polypeptiden sind zu nennen: Dipeptide: Glyzylalanin, Leuzyl-l-tyrosin, Prolylalanin, Diaminopropionsäure-Dipeptid, Lysyl-lysin, Histidylhistidin; Tripeptide: Diglyzyl-glyzin, Leuzylalanylglyzin, Dileuzylzystin; Tetrapeptide: Triglyzylglyzin, Dileuzylglyzylglyzin; Pentapeptide: Tetraglyzylglyzin.

Ein Gegenstück zu diesen Synthesen bildet der von E. FISCHER und Bergell 1) durchgeführte Abbau einer Proteinsubstanz, des Fibroins, aus welchem sie durch nacheinander folgende Einwirkung von Säure, proteolytischem Enzym (Trypsin) und Barytwasser zuletzt wie es scheint Glyzylalanin, also ein Dipeptid. erhielten. Von den synthetisch dargestellten Polypeptiden geben mehrere die Biuretreaktion und ähneln hierdurch, wie auch durch ihr Verhalten zu einigen anderen Reagenzien, den später zu besprechenden Peptonen. Einige Polypeptide wie die Biuretbase (nach Schwarzschild), das Glyzyl-I-tyrosin und das Alanylglyzin werden von dem Trypsin gespaltet, während andere, wie z. B. Glyzylglyzin und Glyzylalanin von dem Enzyme nicht angegriffen werden (vergl. ferner Kap. 9).

Als eine für die Eiweissstoffe charakteristische Atomverkettung nimmt man also eine Verkuppelung von α-Aminosäuren durch Imidbindung an. Dass daneben auch andere Bindungen vorkommen, ist offenbar, und ausser der obengenannten Art von Imidbindung kommt im Eiweiss mit Sicherheit auch eine andere solche vor, indem nämlich die harnstoffbildende Gruppe (der Guanidinrest) durch Imidbindung mit dem Ornithin (Diaminovaleriansäure) verkettet ist. Diese Imidbindung wird nicht wie die der a-Aminosauren durch das Trypsin, wohl aber durch ein anderes Enzym, die von Kossel und Dakin 2) entdeckte Arginase, gelöst.

Betrachtet man die Eiweissstoffe als hauptsächlich aus imidartig aneinander gebundenen Aminosäuren bestehende Komplexe, die auch mehrere endständige NH. Gruppen enthalten, so ist es leicht verständlich, dass die Eiweissstoffe wie die Aminosauren amphotere Elektrolyte sind, die also sowohl mit Basen wie mit Säuren Salze bilden, die stark hydrolytisch dissoziiert sind. Da man ferner in dem Eiweissmoleküle eine grössere Auzahl von sowohl COOH- als NHo-Gruppen annehmen muss, so folgt hieraus, dass die Eiweissstoffe sowohl vielbasische Säuren wie vielsäurige Basen sein können. In dieser Hinsicht veramphotere basische Sauren wie Geschieden Eiweissstoffe etwas verschieden, indem einige, wie die Protamine, stark basisch sind, andere, wie das Kasein, überwiegend wie Säuren sich verhalten, während andere gewissermassen eine Mittelstellung einnehmen. Auf diesem Verhalten wie auf ihrer chemischen Konstitution über-

Imidbindungen.

Eiweiss-stoffe sind

<sup>1)</sup> Vergl. Bioch. Zentralbl. 1, S. 84.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 41.

haupt kann man indessen leider noch nicht eine Klassifikation der Proteinstoffe gründen. Die allgemeinen Eigenschaften derselben, wie die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse, liefern ihrerseits einen gar zu unsicheren Einteilungsgrund, und es ist also gegenwärtig nicht möglich, eine den Anforderungen der Wissenschaft entsprechende Klassifikation der Proteinstoffe durchzuführen. Auf der anderen Seite kann man aber, der Übersichtlichkeit halber, einer Klassifikation nicht gänzlich entbehren, und aus dem Grunde dürfte die folgende, zum Teil nach Hoppe-Seyler und Drechsel ausgearbeitete schematische Übersicht der Hauptgruppen der Proteinstoffe vielleicht von einigem Nutzen sein.

### I. Eigentliche Eiweissstoffe.

Albumine { Serumalbumin, Laktalbumin u. a. Globuline { Fibrinogen, Myosin, Serumglobuline u. a.

Nukleoalbumine { Kasein, Ovovitellin u. a.

Albuminate { Azidalbuminat, Alkalialbuminat.

Albumosen (und Peptone).

Koagulierte Eiweissstoffe ( Fibrin; in der Hitze koaguliertes Eiweiss u. a.

Histone

(Protamine).

#### II. Proteide.

Schematische Übersicht der Proteinstoffe

Hämoglobine Glykoproteide

Muzine und Muzinoide, Amyloid, Ichthulin u. a.

Nukleoproteide { Nukleohiston, Zytoglobin n. a.

# III. Albumoide oder Albuminoide.

Keratine.

Elastin. Kollagen.

Retikulin.

(Fibroin, Serizin, Kornein, Spangin, Conchiolin, Byssus u. a.)

Zu dieser Übersicht ist indessen zu bemerken, dass man bei Untersuchungen von tierischen Flüssigkeiten und Geweben nicht selten Proteinstoffen begegnet, die schwer oder nicht in das obenstehende Schema einzupassen sind. Andererseits darf man nicht übersehen, dass auch Zwischenstufen zwischen den verschiedenen Gruppen von Eiweissstoffen vorkommen, wodurch eine scharfe Trennung dieser Gruppen voneinander sehr erschwert wird.

# I. Eigentliche Eiweissstoffe.

Die Eiweissstoffe sind nie fehlende Bestandteile des tierischen und pflanzlichen Organismus. Insbesondere findet man sie im Tierkörper, wo sie die Hauptmasse der festen Bestandteile der Muskeln und des Blutserums darstellen und wo sie übrigens so allgemein verbreitet sind, dass es überhaupt nur wenige tierische Se- und Exkrete, wie Tränen, Schweiss und vielleicht auch Harn gibt, in welchen sie gänzlich fehlen oder nur spurenweise vorkommen.

Sämtliche Eiweissstoffe enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel1), einige enthalten ausserdem auch Phosphor. Eisen findet man gewöhnlich spurenweise in ihrer Asche, wenigstens bei einer bestimmten Gruppe von Eiweissstoffen, nämlich den Nukleoalbuminen. Die Zusammensetzung der verschiedenen Eiweissstoffe ist zwar ein wenig abweichend, aber die Schwankungen bewegen sich doch innerhalb verhältnissmässig enger Grenzen. Für die näher studierten, tierischen Eiweissstoffe hat man für die aschefrei gedachte Substanz folgende Grenzwerte gefunden:

```
50,6 -54,5 p. c.
        6.5 - 7.3
. . .
       15,0 - 17,6
         0,3 - 2,2
        0,42 - 0,85
        21,50-23,50
```

Die tierischen Eiweissstoffe sind geruch- und geschmacklos, in den meisten Fällen amorph. Die in den Eiern einiger Fische und Amphibien vorkommenden Kristalloide (Dotterplättehen) bestehen nicht aus reinem, sondern aus stark lezithinhaltigem Eiweiss, wie es scheint an Mineralstoffe gebunden. Aus mehreren Pflanzensamen ist dagegen kristallisierendes Eiweiss?) dargestellt worden und auch die Darstellung von kristallisiertem tierischem Eiweiss gelingt nunmehr leicht (vergl. Serum- und Einlbumin Kap. 6 und 13). In trockenem Zustande stellen die Eiweissstoffe ein weisses Pulver oder gelbliche, harte, in dünnen Schichten durchsichtige Lamellen dar. Einige Eiweissstoffe lösen sich in Wasser, andere dagegen nur in salzhaltigen oder schwach alkalischen, bezw. sauren Allgemeine Flüssigkeiten, während andere wiederum auch in solchen unlöslich sind. Die schaften der Lösungen der Eiweissstoffe sind optisch aktiv und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Alle Eiweissstoffe hinterlassen bei ihrer Verbrennung etwas Asche, und es ist deshalb auch fraglich, ob es überhaupt irgend einen in Wasser ohne Beihilfe von Mineralstoffen löslichen Eiweisskörper gebe. Jedenfalls ist es noch nicht ganz sicher gelungen, einen nativen Eiweisskörper ohne

stoffe.

Elementäre

setzung.

<sup>1)</sup> Vergl, Fussnote 1, S. 29.

<sup>2)</sup> Vergl, MASCHER, Journ. f. prakt. Chem. 74; DRECHSEL ebenda (N. F.) 19; GRÜBLER ebenda (N. F.) 23; RITTHAUSEN ebenda (N. F.) 25; SCHMIEDEBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; WEYL ebenda 1.

Anderung seiner Zusammensetzung oder Eigenschaften ganz frei von Mineralstoffen zu erhalten 1).

Wie oben angegeben sind die Eiweissstoffe amphotere Elektrolyte und zwar sowohl vielsäurige Basen wie vielbasische Säuren. Das Basen und Säurebindungsvermögen der verschiedenen Eiweissstoffe ist ein verschiedenes und das maximale Säurebindungsvermögen dürfte vielleicht auch als Unterscheidungsmerkmal verschiedener Eiweissstoffe dienen können (Сонинелм, Erb u. a.)

Die Säurebindungsfähigkeit der Eiweissstoffe ist teils nach physikalischen (Stöquist, BUGARSZKY und LIEBERMANN) und teils nach chemischen Methoden (SPIRO und PEMSEL, ERB, COHNHEIM und KRIEGER, v. RHORER) studiert worden. Die von COHNHEIM und KRIEGER herrührende Methode besteht darin, dass man das Eiweiss aus saurer (HCl) Lösung mit einem Alkaloidreagenz (phosphorwolframsaurem Kalk) fällt. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung: Salzsaures Eiweiss + phosphorwolframsaurer Kalk = phosphorwolframsaures Eiweiss + Chlorming der
kalzium. Die im Filtrate zurückbleibende Säure wird bestimmt, und wenn diese Menge von
dungschlie der bekannten, ursprünglichen Meuge Säure in der Eiweisslösung subtrahiert wird, erhält man dungsfahig-als Differenz die an Eiweiss gebundene Säure. Wenn man statt des phosphorwolframsauren Salzes Natriumpikrat oder Kaliumquecksilberjodid benutzt, soll diese Methode nach v. Rhorer 2) die beste der bisher vorgeschlagenen Methoden sein.

Bestim-

Aus ihren neutralen Lösungen können die Eiweissstoffe durch Neutralsalze (NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und viele andere) in hinreichender Konzentration ausgesalzen werden. Bei diesem Aussalzen bleiben die Eigen-Aussalzen schaften unverändert, und der Vorgang ist insoferne reversibel, als durch Verminderung der Salzkonzentration die Fällung wieder gelöst wird. Wie Spiro<sup>3</sup>) gezeigt hat, handelt es sich hier nicht um die Bildung einer Eiweisssalzverbindung, sondern eher um einen Fall von Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Lösungsmitteln. Die einzelnen Eiweissstoffe verhalten sich demselben Salze gegenüber wesentlich verschieden; aber auch zu einem und demselben Eiweissstoffe verhalten sich die verschiedenen Neutralsalze in verschiedener Weise, indem nämlich einige fällend, andere dagegen trotz ausreichender Löslichkeit überhaupt nicht fällend wirken.

stoffe.

Nach PAULI's) hat man dies in der Weise zu erklären, dass es hier um Ionenwirkungen sich handelt und dass die Fällungswirkung die algebraische Summierung antagonistischer Eigenschaften sei. Wenn man den Kationen eiweissfällende und den Anionen die Fällung wirkung der hemmende Wirkungen zuschreibt, so muss, je nachdem in einem Salze die positiven Werte bei den Kationen oder die negativen bei Anionen überwiegend sind, die Fällungswirkung eintreten oder ausbleiben, bezw. befördert oder gehemmt werden.

lonen.

Das Verhalten verschiedener Eiweissstoffe zu einem und demselben Salze, wie z. B. MgSO4 oder (NH4)2SO4, hat man vielfach zur Isolierung derselben benützt und man hat hierauf besondere Methoden zur Trennung derselben durch fraktionierte Fällung gegründet. Haslam b) hat aber neuerdings gezeigt, dass

<sup>1)</sup> Vergl, E. HARNACK, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 22, 23, 25 u. 31; WERIGO, PFLÜGERS Arch. 48; BÜLOW, PFLÜGERS Arch. 58; SCHULZ, Die Grösse des Eiweissmoleküls,

<sup>2)</sup> PFLEGERS Arch, 90; bezüglich der Literatur über diesen Gegenstand kann im übrigen auf: COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper, 2. Auft., S. 107-109 hingewiesen werden,

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 4.

<sup>4)</sup> Ebenda 3.

<sup>5)</sup> Vergl. Connheim, Chemie der Eiweisskörper, 2. Aufl. 1904, S. 144-148; PINKUS, Journ. of Physiol, 27; PAULI, HOFMEISTERS Beitrage 3, S. 225; HASLAM, JOURN. of Physiol. 32.

diese Methoden an grossen Fehlern leiden und nur bei ganz besonderer Versuchsanordnung brauchbare Resultate geben.

Anders als beim Aussalzen liegen die Verhältnisse bei der Fällung von Eiweisslösungen mit Salzen der schweren Metalle. Die hierbei entstehenden Niederschläge (oft Metallalbuminate genannt) sind keine echten Verbindungen nach konstanten Verhältnissen, sondern eher als lockere Absorptionsverbindungen von Eiweiss mit dem Salze anzusehen 1). Diese Verbindungen sind insoferne irreversibel als durch Verdünnung mit Wasser oder Entfernung des Salzes mittelst Dialyse das unveränderte Eiweiss nicht wiedergewonnen wird. Auf der anderen Seite können die Niederschläge, wenigstens in gewissen Fällen, in einem Überschuss der Salzlösung oder der Eiweisslösung sich wieder auflösen, und in dem Sinne ist also der Vorgang ein reversibler.

Die Ausfällung der Proteinstoffe durch Salze steht in naher Beziehung zu der kolloidalen Natur derselben. Die Eiweissstoffe diffundieren nämlich im allgemeinen nicht oder nur sehr wenig durch eine tierische Membran und sind dementsprechend in den allermeisten Fällen von ausgeprägter kolloidaler Natur im Sinne Grahams. Einige, nämlich die später zu besprechenden Peptone und einige Albumosen stellen jedoch Übergangsstufen zwischen Kolloiden und Kristalloiden dar, indem ihre Lösungen durch geringere Viskosität, grössere Diffusionsfähigkeit, geringere Fällbarkeit durch Alkohol, Nichtkoagulierbarkeit beim Sieden und geringere Aussalzbarkeit gekennzeichnet sind.

Die Lösungen (oder Suspensionen) der Eiweissstoffe in Wasser, die Eiweisshydrosole, können durch verschiedene Mittel in Eiweisshydrogele übergeführt Hydrogele, werden. Von diesen Mitteln sind hier besonders zu erwähnen: die Ausflockung durch Salze, die Ausfällung mit Alkohol und die durch Erhitzen bewirkte Eiweisskoagulation.

Bei der Ausfällung mit Alkohol ist der Vorgaug reversibel, denn der Niederschlag löst sich wieder bei Verdünnung mit Wasser. Durch die Einwirkung des Alkohols werden indessen die Eiweissstoffe - einige leicht und rasch, andere schwieriger und mehr langsam - verändert; das Eiweiss löst sich dann nicht mehr in Wasser und ist denaturiert worden.

Diejenigen Eiweissstoffe, die der gewöhnlichen Ansicht nach in den tierischen Säften und Geweben vorgebildet sind und aus ihnen mit Erhaltung ihrer ursprünglichen Eigenschaften durch indifferente chemische Mittel isoliert werden können, nennt man native Eiweisskörper. Aus den nativen Eiweisskörpern können durch Erhitzen, durch Einwirkung verschiedener chemischen Reagenzien, wie Säuren, Alkalien, Alkohol u. a., wie auch durch proteolytische Enzyme neue Eiweissmodifikationen mit anderen Eigenschaften entstehen. Diese neuen Eiweissstoffe nennt man zum Unterschied von den nativen den aturierte Eiweisskörper. Unter den in dem Schema S. 37 aufgenommenen Gruppen von Eiweissstoffen gehören die Albumine, Globuline und Nukleoalbumine zu

Metallalbuminate

Übergang

Alkoholwirkung.

und dennturierte Eiweiss-

<sup>1)</sup> Vergl. GALEOTTI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 42 u. 44.

ı und die Azid-, resp. die Alkalialbuminate, die Albumosen, die d die koagulierten Eiweissstoffe zu den denaturierten.

Erhitzen der Lösung eines nativen Eiweissstoffes wird das Eiweiss ür verschiedene Eiweissstoffe verschiedenen Temperatur denaturiert. er Reaktion und im übrigen günstigen äusseren Bedingungen, wie legenwart von Neutralsalzen, können die meisten Eiweisskörper dabei Form als geronnenes oder "koaguliertes" Eiweiss sich ausscheiden. sol geht in Hydrogel über, da aber hierbei wie gesagt eine Dena- einer Eiattfindet, ist der Vorgang irreversibel. Die Temperatur, bei welcher weisslösung beim Er-, salzhaltiger Lösung die Gerinnung erfolgt, ist für verschiedene Eisine verschiedene, und man hat in vielen Fällen diese Koagulationsals gutes Mittel zum Nachweis und zur Trennung verschiedener Ei-Über die Brauchbarkeit dieses Mittels sind indessen die twas geteilt 1).

hitzen.

Denaturierung kann, wie gesagt, auch durch Einwirkung von Säuren, ler Salzen der schweren Metalle, in gewissen Fällen sogar durch in, ferner durch Einwirkung von Alkohol, Chloroform 2) und Äther, es Schütteln u. a. zustande kommen.

Kolloide 8) können die Eiweissstoffe oder die Proteinsubstanzen überehr oder weniger hohem Grade die, nach Zusatz von einem Elek- Goldzahl. t auftretende Fällung einer kolloidalen Metalllösung (Goldlösung) verrgl. Goldzahl nach Zsigmondy und Schulz) 4).

allgemeinen Eiweissreaktionen gibt es eine grosse Anzahl. die wichtigsten angeführt werden. Um die Übersicht derselben zu werden sie hier auf folgende zwei Gruppen verteilt.

### A. Fällungsreaktionen der Eiweisskörper.

Eine alkalische Eiweisslösung gerinnt beim • Koagulationsprobe. t, eine neutrale nur teilweise und unvollständig und die Reaktion

gl. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 5 u. 11; CORIN u. BERARD, Bull. de de Belg. 15; HAYCRAFT u. DUGGAN, Brit. med. Journ. 1890 und Proc. Roy. 1889; CORIN et ANSIAUX, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. 21; L. FRÉDERICQ, Physiol. 8; HAYCRAFT ebenda 4; HEWLETT, Journ. of Physiol. 18; DUCLAUX, pt Pasteur 7. Über die Beziehungen der Neutralsalze zur Hitzegerinnung des gl. man ferner J. STARKE, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in 7; PAULI, PFLÜGERS Arch. 78.

gl. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81; FR. KRÜGER, Zeitschr. f. Biologie Aso, Bull. Coll. Agric. Tokio 4.

Studium der Kolloide und besonders ihrer Zustandsänderungen ist von grosser r die Chemie der Eiweisskörper und der Biochemie überhaupt. Da aber auf reichen Gebiete die Ansichten in wichtigen Punkten so sehr divergieren, dass ate Darstellung nicht möglich ist, kann hier nur bezüglich der Literatur auf Omnotischer Druck und Ionenlehre iu den med. Wissenschaften und H. ARON: be Kolloide, Biochem. Zentralbl. 8, S. 461 u. 501 hingewiesen werden. MEISTERS Beiträge 8.

muss deshalb etwas sauer sein. Man erhitzt die neutralisierte Flüssigkeit zum

Kongula-

Sieden und setzt erst nach dem Aufkochen vorsichtig die passende Menge Säure Es entsteht dabei ein flockiger Niederschlag und das von ihm getrennte Filtrat ist bei richtiger Arbeit wasserklar. Verwendet man zu der Probe verdünnte Essigsäure, so kann man zu der siedend heissen Lösung, je nach dem Eiweissgehalte, auf je 10-15 ccm Flüssigkeit 1, 2 bis 3 Tropfen, wenn vor dem Zusatze iedes neuen Tropfens zum Sieden erhitzt wird, zusetzen. Verwendet man dagegen verdünnte Salpetersäure, so müssen auf die obengenannte Menge Flüssigkeit, ebenfalls erst nach vorausgegangenem Aufkochen, 15-20 Tropfen Salpetersäure zugesetzt werden. Setzt man nur wenige Tropfen Salpetersäure zu, so entsteht eine lösliche Verbindung von Säure und Eiweiss, welche erst von mehr Säure gefällt wird. Einer salzarmen Eiweisslösung soll man erst etwa 1 p. c. NaCl zusetzen, weil die Kochprobe sonst, besonders bei Anwendung von Essigsäure und Gegenwart von nur wenig Eiweiss, leicht missglückt. 2. Verhalten zu Mineralsäuren bei Zimmertemperatur. Das Eiweiss wird von den drei gewöhnlichen Mineralsäuren und von Metaphosphorsäure, nicht aber von Orthophosphorsäure gefällt. Wird Salpetersäure in einem Reagenzgläschen vorsichtig mit einer Eiweisslösung überschüttet, so tritt an die Berührungsstelle eine weisse, undurchsichtige Scheibe von gefälltem Eiweiss auf (Hellers Eiweissprobe). 3. Fällbarkeit durch Metallsalze, wie Kupfersulfat, neutrales und basisches Bleiazetat (in nicht zu grosser Menge), Quecksilberchlorid u. a. Hierauf gründet sich die Anwendung des Eiweisses als Gegengift bei Vergiftungen mit Metallsalzen. 4. Fällbarkeit durch Ferro- oder Ferrizyankalium in essigsaurer Flüssigkeit, wobei jedoch die relativen Mengen des Reagenzes, des Eiweisses und der Säure nicht unwesentlich auf die Empfindlichkeit einwirken. 5. Fällbarkeit durch Neutralsalze, wie Na SO, oder NaCl, bis zur Sättigung in die mit Essigsäure oder etwas Salzsäure angesäuerte Flüssigkeit eingetragen. 6. Fällbarkeit durch Alkohol. Die Lösung darf nicht alkalisch reagieren, sondern muss neutral oder sehr schwach sauer sein. Sie muss ausserdem eine genügende Menge Neutralsalz enthalten. 7. Fällbarkeit durch Gerbsäure in essigsaurer Flüssigkeit. Bei Abwesenheit von Neutralsalz oder bei Gegenwart von freier Mineralsäure kann die Fällung ausbleiben. Nach Zusatz von einer genügenden Menge Natriumazetat kommt in beiden Fällen der Niederschlag zum Vorschein. 8. Fällbarkeit durch Phosphorwolframsäure- oder Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von freier Mineralsäure. Kaliumquecksilberjodid und Kaliumwismutjodid fällen ebenfalls eine mit Salzsäure angesäuerte Eiweisslösung. 9. Fällbarkeit durch Pikrinsäure nach Ansäuern mit einer organischen Säure. 10. Fällbarkeit durch Trichloressigsäure in einer Konzentration von 2-5 p. c. und 11. durch Salizylsulfonsäure. Das Eiweiss wird übrigens von Nukleinsäure, Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure bei saurer Reaktion gefällt.

Füllungsreaktionen der Eiweiss körper.

#### B. Färbungsreaktionen der Eiweisskörper.

he MILLONsche Reaktion 1). Eine Lösung von Quecksilber in Salwelche etwas salpetrige Säure enthält, gibt in Eiweisslösungen einen g, welcher bei Zimmertemperatur langsamer, beim Kochen dagegen refärbt wird und auch der Flüssigkeit eine stärkere oder schwächere geben kann. Auch feste Eiweisskörper werden von dem Reagenze n Weise gefärbt. Diese Reaktion, welche durch die Gegenwart einer an Gruppe im Eiweiss bedingt ist, geben auch das Tyrosin und andere kylierte Benzolderivate. Nach O. Nasse 2) verwendet man am besten rige Lösung von Merkuriazetat, welcher man beim Ausführen der ge Tropfen einer 1 prozentigen Lösung von Kalium- oder Natriumnötigenfalls ein wenig Essigsäure zusetzt. 2. Xanthoproteinsäure-Mit starker Salpetersäure geben die Eiweisskörper in der Siedehitze kchen oder eine gelbe Lösung. Nach Übersättigen mit Ammoniak en wird die Farbe orangegelb. 3. Die Reaktion von ADAMKIEWICZ, Färbungseinem Gemenge von 1 Vol. konzentrierter Schwefelsäure und 2 Vol. der Eiweissa wenig Eiweiss zu, so wird die Flüssigkeit, langsamer bei Zimmerund rascher beim Erwärmen, schön rotviolett.

körper.

B Reaktion kommt übrigens nach HOPKINS und COLE 3) nur bei Anvon glyoxylsäurehaltigem Eisessig zum Vorschein. Nach den geprschern ist es besser, Glyoxylsäure zu verwenden, die man sich leicht se bereiten kann, dass man in starke Oxalsäurelösung etwas Natriumrirft und nach beendeter Gasentwickelung filtriert. Einer verdünnten Lösung der Säure setzt man die Proteinsubstanz in Lösung oder in n und lässt dann an der Seite des Reagenzglases die Schwefelsäure Die Farbe tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten gibt die Reaktion nicht. 4. Die Biuretprobe. Setzt man einer Eierst Kali- oder Natronlauge und dann tropfenweise eine verdünnte tlösung zu, so ninımt sie mit steigenden Kupfersalzmengen eine erst Färbungsnn rotviolette und zuletzt violettblaue Farbe an. 5. Von konzentrierter kann das Eiweiss beim Erhitzen mit violetter oder, wenn das Eiweiss armem Alkohol ausgekocht und mit Äther gewaschen worden (Lieberit einer schön blauen Farbe gelöst werden. Diese blaue Farbe rührt nch Cole 5) von einer Verunreinigung des Äthers mit Glyoxylsäure

atralbl. f. d. med. Wissensch. 1887.

arn. of Physiol, 80.

Reagenz erhält man auf folgende Weise: Man löst 1 Teil Quecksilber in 2 Teilen von 1,42 spez. Gewicht zunächst in der Kälte, dann unter Erwärmen. Nach Lösung des Quecksilbers fügt man zu 1 Vol. der Lösung 2 Vol. Wasser, lässt en stehen und giesst die Flüssigkeit vom Bodensatze ab.

rgl. O. NASSE, Sitzungsber. d. Naturforsch.-Gesellsch. zu Halle 1879 und PFLÜGERS argl. ferner: VAUBEL u. BLUM, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 57. seed Roy. Soc. 68.

her, welche mit der durch die Salzsäure abgespaltenen Tryptophangruppe reagiert. 6. Mit konzentrierter Schwefelsäure und Zucker (in geringer Menge) können die Eiweissstoffe eine schöne rote Farbe geben. 7. Von p-Dimethylaminobenzaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure werden die Eiweissstoffe schön rotviolett oder dunkelviolett gefärbt (O. NEUBAUER und E. ROHDE) 1)

Mehrere dieser Farbenreaktionen sind, wie Salkowski 9) gezeigt hat, an die aromatischen oder heterozyklischen Spaltungsprodukte des Eiweisses gebunden. Die Millonsche Reaktion geben nur die Substanzen der Phenolgruppe; die Kanthoproteinreaktion die der Phenolgruppe und das Skatol, bezw. die Skatolkarbonsäure. Die LIEBERMANNSche Reaktion rührt nach COLE von der Skatol-(Indol)gruppe her, und von derselben Gruppe rühren, wie es scheint, sowohl die Reaktion mit Schwefelsaure und Zucker (COLE) wie die mit Dimethylaminobenzaldehyd (ROHDE) her. Die Reaktion von ADAMKIEWICZ geben nur die Stoffe der Indolgruppe. Die Biuretreaktion wird nicht eur mit Proteinsubstanzen, sondern auch mit vielen anderen Stoffen erhalten. Nach H. SCHIFF<sup>2</sup>) kommt sie solchen Stoffen zu, welche die Amidogruppen CONH2, CSNH2, C(NH)NH2 oder auch CH2NH2 zu einer Anzahl von zwei, entweder direkt durch ihre Kohlenstoffatome oder durch Vermittelung eines dritten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomes aneinander gebunden, enthalten. Beispiele solcher Stoffe sind mehrere Diamide oder Aminoamide wie Oxamid, Biuret, Glyzinamid, a- und 3-Aminobutyramid, Asparaginsaureamid u. a., aber die Bedingungen für das Zustandekommen dieser Reaktion sind noch nicht klar. Die Biuretreaktion ist auch an und für sich kein Beweis für die Eiweissnatur einer Substanz — abgesehen davon, dass z. B. das Urobilin eine recht ähnliche Farbenreaktion gibt - und umgekehrt kann eine Proteinsubstanz ihre Proteinnatur beibehalten, trotzdem sie, infolge einer Einwirkung von salpetriger Säure oder einer Ammoniakabspaltung durch Alkaliwirkung, die Biuretraktion nicht mehr gibt.

Farbest-

reaktionen.

Einem und demselben Eiweissrengenze gegenüber können verschiedene Eiweisskörper eine etwas verschiedene Empfindlichkeit zeigen, und es ist aus diesem Grunde nicht möglich, für jede einzelne Reaktion eine für alle Eiweisslichkeit der körper zutreffende Empfindlichkeitsgrenze anzugeben. Unter den Fällungsreakreaktionen tionen nimmt (wenn man von den Peptonen und einigen Albumosen absieht) die HELLER sche Probe ihrer Empfindlichkeit (wenn sie auch nicht die empfindlichste Reaktion ist) und leichten Ausführung wegen einen hervorragenden Platz ein. Unter den Fällungsreaktionen dürften sonst die Fällung mit basischem Bleiazetat (bei sehr vorsichtiger und korrekter Arbeit) wie auch die Reaktionen 6, 7, 8, 9 und 11 die empfindlichsten sein. Die Farbenreaktionen 1-4 zeigen eine mit der Reihenfolge, in welcher sie angeführt worden, abnehmende Empfindlichkeit 4).

> Keine Eiweissreaktion ist an und für sich charakteristisch, und bei der Untersuchung auf Eiweiss darf man deshalb auch nicht mit einer einzigen Reaktion sich begnügen. Es müssen vielmehr stets mehrere Fällungs- und Färbungsreaktionen in Anwendung kommen.

> Zur quantitativen Bestimmung der gerinnbaren Eiweissstoffe kann man mit Vorteil der Kochprobe mit Essigsäure sich bedienen, welche Probe bei sorgfältiger Arbeit sehr genaue Resultate liefert. Man setzt der eiweisshaltigen Flüssigkeit 1-2 p. c. Kochsalz zu oder man verdünnt sie bei reichlicherem Eiweissgehalte mit einer passenden Menge Kochsalzlösung von obigem Prozentgehalte und neutralisiert dann genau mit Essigsäure. In kleinen abgemessenen

<sup>1)</sup> Zeitsehr, f. physiol. Chem. 44.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29 u. 30.

<sup>4)</sup> Über die Fällungs- und Färbungsreaktionen der Eiweissstoffe mit Anilinfarbstoffen liegen ausführliche Untersuchungen von M. Heidenhaln, Pylügers Arch. 90 u. 96 vor.

Portionen der neutralisierten Flüssigkeit bestimmt man dann die Menge Essigsäure, die der vorher im Wasserbade erhitzten Portion zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der Heller schen Probe keine Eiweissreaktion gibt. Darauf erhitzt man eine abgewogene oder abgemessene, grössere Flüssigkeitsmenge im Wasserbade, setzt Quantitadann allmählich unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt Eiweissnoch einige Zeit. Man filtriert nun, wäscht mit Wasser aus, extrahiert dann mittelst der mit Alkohol und endlich mit Äther, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von Kochprobe. neuem. Bei richtiger Arbeit darf das Filtrat keine Reaktion mit der HELLERschen Probe geben. Diese Methode eignet sich für die allermeisten Fälle und besonders für solche, in welchen man das Filtrat behufs der quantitativen Bestimmung anderer Stoffe weiter verarbeiten will.

Zur quantitativen Bestimmung kann auch die Ausfällung des Eiweisses mit Alkohol benutzt werden. Die Flüssigkeit wird erst genau neutralisiert, nötigenfalls mit etwas NaCl versetzt und darauf soviel Alkohol zugefügt, dass der Gehalt an wasserfreiem Alkohol 70-80 Vol. p. c. beträgt. Der Nieder-Quantitaschlag wird nach 24 Stunden auf dem Filtrum gesammelt, mit Alkohol und Eiweiss-Ather extrahiert, getrocknet, gewogen, eingeäschert und wieder gewogen. Diese bestimmung Methode ist nur brauchbar, wenn die Flüssigkeit ausser Eiweiss keine in Alkohol unlöslichen Substanzen, wie z. B. Glykogen, enthält.

Bei Anwendung sowohl dieser Methode wie der vorigen können sehr kleine Eiweissmengen in dem Filtrate zurückbleiben. Diese Spuren können in der Weise bestimmt werden, dass man die Filtrate genügend konzentriert, etwa ausgeschiedenes Fett durch vorsichtiges Schütteln mit Äther entfernt und darauf mit Gerbsäurelösung fällt. Von dem mit kaltem Wasser gewaschenen und dann getrockneten Gerbsäureniederschlage können rund 63 p. c. als Eiweiss berechnet werden.

In vielen Fällen kommt man zu guten Resultaten, wenn man sämtliches Eiweiss mit Gerbsäure ausfällt und den gewaschenen Niederschlag zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet. Durch Multiplikation des gefundenen Stickstoffes mit 6,25 erhält man die Menge des Eiweisses.

Zur Abscheidung des Eiweisses aus einer Flüssigkeit kann man in den Abscheimeisten Fällen die Kochprobe mit Essigsäure verwenden. Kleine, in Lösung des Ezurückbleibende Reste von Eiweiss können durch Sieden mit eben gefälltem siner Flüs-Bleikarbonat oder mit Ferriazetat nach einem von F. HOFMEISTER näher angegebenen Verfahren 1) entfernt werden. Muss man das Kochen einer Flüssigkeit vermeiden, so kann man das Eiweiss durch sehr vorsichtigen Zusatz von Bleiazetat oder durch Zusatz von Alkohol ausfällen. Enthält die Flüssigkeit Stoffe, welche, wie das Glykogen, von Alkohol gefällt werden, so entfernt man das Eiweiss durch abwechselnden Zusatz von Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure (vergl. Kap. 8, die Glykogenbestimmung) oder auch mit Trichloressigsäure nach OBERMAYER und FRÄNKEL 2).

Sowohl bei der Abscheidung des Eiweisses wie bei der quantitativen Bestimmung desselben durch die Kochprobe hat man darauf zu achten, dass nach SPIRO<sup>3</sup>) mehrere stickstoff-haltige Substanzen, wie Piperidin, Pyridin, Harnstoff u. a. die Koagulation des Eiweisses stören können.

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem, 2 u. 4.

<sup>2)</sup> OBERMAYER, Wien. med. Jahrbücher 1888; FRÄNKEL, PPLÜGERS Arch. 52 u. 55.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 30,

# Übersicht der wichtigsten Eigenschaften der verschiedenen Hauptgruppen von Eiweissstoffen.

Da man noch nicht die Charakterisierung der verschiedenen Eiweissgruppen auf einer verschiedenen Konstitution basieren kann, legt man im allgemeinen einer solchen Charakterisierung die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse derselben zu grunde. Da aber in diesen Hinsichten keine scharfen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bestehen, können auch keine scharfen Grenzen zwischen ihnen gezogen werden.

Albumine. Diese Eiweissstoffe sind in Wasser löslich und werden durch Zusatz von ein wenig Säure oder Alkali nicht gefällt. Von grösseren Mengen Mineralsäure wie auch von Metallsalzen werden sie dagegen niedergeschlagen, Die Lösung in Wasser gerinnt beim Sieden bei Gegenwart von Neutralsalzen, während eine möglichst salzarme Lösung dagegen beim Sieden nicht gerinnt. Trägt man in die neutrale Lösung in Wasser NaCl oder MgSO, bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur oder bei + 30° C. hinein, so entsteht kein Niederschlag, setzt man dagegen der mit Salz gesättigten Lösung Essigsäure zu, so scheidet sich das Eiweiss aus. Von Ammoniumsulfat in Substanz, bis zur Sättigung eingetragen, wird eine Albuminlösung bei Zimmertemperatur vollständig gefällt. Die Albumine sind unter den bisher untersuchten nativen Eiweisskörpern die schwefelreichsten (1,6-2,2 p. c. Schwefel).

Globuline. Diese Eiweisskörper sind in der Regel unlöslich in Wasser, lösen sich aber in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Lösungen scheiden bei genügender Verdünnung mit Wasser das Globulin wieder unverändert aus; beim Erhitzen gerinnen sie. Die Globuline lösen sich in Wasser bei Zusatz von sehr wenig Säure oder Alkali und bei Neutralisation des Lösungsmittels scheiden sie sich wieder aus. Die Lösung in Minimum von Alkali wird meistens von Kohlensäure gefällt; von überschüssiger Kohlensäure kann aber der Nieder-Eigen von Kohlensaure gefallt; von überschüssiger Kohlensaure kann aber der Nieder-schaften der schlag in der Regel wieder gelöst werden. Die neutralen, salzhaltigen Lösungen werden beim Sättigen mit NaCl oder MgSO4 in Substanz bei Zimmertemperatur je nach der Art des Globulins teilweise oder vollständig gefällt. Von Ammoniumsulfat, bis zur halben Sättigung eingetragen, werden sie regelmässig gefällt. Die Globuline enthalten eine mittlere Menge Schwefel, meistens nicht unter 1 p. c.

> Nach der Ansicht von J. STARKE1) sollen die Globuline nicht an sich in verdünnter Salzlösung löslich sein, sondern Alkalieiweissverbindungen darstellen, deren Löslichkeit in Salzen dadurch bedingt ist, dass die Salze die Auzahl der freien HO-Ionen vermehren. Diese Ansicht ist indessen für mehrere Globuline nicht zutreffend und scheint überhaupt nicht begründet zu sein.

> Eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminen kann man nicht ziehen, was besonders daraus hervorgeht, dass die Albumine in Globuline übergeführt werden können. Die Möglichkeit einer Umwandlung von Ovalbumin in Globulin hatte schon STARKE auf Grund seiner Beobachtungen behauptet.

Albumine.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 40 u. 42. Bezüglich abweichender Ansichten vergl, man: WOLFF u. SMITS ebenda 41; OSBORNE l. c.; HAMMARSTEN, Ergebnisse d. Physiologie 1, Abt. 1

ine Umwandlung des Serumalbumins in Serumglobulin durch schwache kung in der Wärme unter Abspaltung von Schwefel geschehen kann, Albumin in Globulin. durch noch mehr überzeugende Versuche sowohl mit Blutserum wie niertem Serumalbumin gezeigt. Nach Moll entsteht aus dem Serum-Pseudoglobulin und dann aus diesem Euglobulin (vergl. Kap. 6). onnenen, künstlichen Globuline hatten den Schwefelgehalt und die n der natürlichen.

schwer wie zwischen Globulinen und Albuminen lässt sich eine ze zwischen Globulinen und Albuminaten ziehen. Mehrere Globuline est leicht durch Einwirkung von sehr wenig Säure, wie auch beim r Wasser in ausgefälltem Zustande, in Albuminate über und werden Veränder-lichkeit der ich in Neutralsalzlösung. Osborne 2), welcher diese Verhältnisse Globuline. dsten an dem Edestin (aus Hanfsamen) studiert hat, betrachtet das unlöslich gewordene Globulin "Globan" als eine Zwischenstufe minatbildung, welche durch die hydrolysierende Wirkung der H-Ionen , bezw. der Säure entsteht.

malbumine nennt man eine Gruppe von phosphorhaltigen Eiweissim Tier- und Pflanzenreiche verbreitet vorkommen. wache Säuren, sind fast unlöslich in Wasser, lösen sich aber leicht on sehr wenig Alkali. Bezüglich ihrer Löslichkeits- und Fällbarisse stehen einige den Globulinen, andere den Alkalialbuminaten reiden unterscheiden sie sich aber vor allem dadurch, dass die Nukleo-10sphor im Eiweissmoleküle enthalten. Durch ihren Gehalt an Phossie wiederum den Nukleoproteiden näher, unterscheiden sich aber ladurch, dass sie bei ihrer Spaltung keine Purinbasen liefern. Bisher ch aus den Nukleoalbuminen keine, den Nukleinsäuren entsprechenbreien Pseudonukleinsäuren, sondern nur phosphorreiche Säuren ermmer Eiweissreaktionen gaben (LEVENE und ALSBERG; SALKOWSKI) 3). Frunde können die Nukleoalbumine nicht den Proteiden zugezählt ni der Pepsinverdauung hat man aus den meisten Nukleoalbuminen horreicheren Eiweissstoff abspalten können, den man Para- oder klein genannt hat. Die Annahme, dass das Pseudonuklein eine von Eiweiss mit Metaphosphorsäure sei (LIEBERMANN), hat durch chungen von GIERTZ<sup>4</sup>) als unrichtig sich erwiesen. Die Nukleoalbu en regelmässig etwas Eisen zu enthalten.

Nukleo-

secheidung von Pseudonuklein bei der Pepsinverdauung ist allerdings für die bgruppe charakteristisch; das Nichtauftreten einer Pseudonukleinfällung schliesst bz die Anwesenheit eines Nukleoalbumins aus. Ob und in welchem Umfange abspaltung stattfindet, hängt nämlich von der Intensität der Pepsinverdauung, tegrade und der Relation zwischen Nukleoalbumin und Verdauungsflüssigkeit ab.

FMEISTERS Beiträge 4 u. 7.

schr. f. physiol, Chem. 83.

ENE u. Alsbebg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81; Salkowski ebenda 82; Levene

BERMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21; GIERTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

Abspaltung Die Ausscheidung eines Pseudonukleins kann also, wie Salkowski gezeigt hat, selbst bei der von Pseudo-von Pseudo-vordauung des gewöhnlichen Kaseins ausbleiben, und aus dem Frauenmilchkasein haben einige überhaupt kein Pseudonuklein erhalten (WRÓBLEWSKI u. a.). Auch bei der Verdauung von pfianzlichem Nukleoalbumin hängt es, wie WIMAN¹) gezeigt hat, von der Versuchsanordnung ab, ob man viel oder kein Pseudonuklein erhält. Das Wesentlichste dieser Gruppe von Eiweissstoffen ist also der Gehalt an Phosphor und die Abwesenheit von Xanthinstoffen unter den Spaltungsprodukten derselben.

Die Nukleoalbumine können leicht teils mit Nukleoproteiden und teils mit phosphorhaltigen Glykoproteiden verwechselt werden. Von jenen unterscheiden sie sich dadurch, dass sie beim Sieden mit Säuren keine Xanthinkörper liefern, von diesen dagegen dadurch, dass sie bei derselben Behandlung keine reduzierende Substanz geben.

Lezithalbumine. Bei der Darstellung gewisser Proteinsubstanzen erhält man oft stark lezithinhaltige Produkte, aus denen das Lezithin äusserst schwierig oder nur unvollständig mit Alkohol-Äther zu entfernen ist. Eine solche, stark lezithinhaltige Proteinsubstanz ist das Ovovitellin (Kap. 13), welches HOPPE-SEYLER als eine Verbindung zwischen Eiweiss und Lezithin aufgefasst hat. Andere ähnliche Substanzen kommen im Fischei vor. Die letztgenannten Lezithalbumine zeigen oft die Löslichkeitsverhältnisse der Globuline und sind also in verdünnter Kochsalzlösung leicht löslich. Wie leicht aber diese Löslichkeit verändert werden kann, geht aus dem Verhalten des Nukleoalbumins des Barscheies hervor. Dieses Nukleoalbumin, welches reichliche Mengen Lezithin enthält, ist leicht löslich in verdünnter NaCl-Lösung, wird aber bei Zimmertemperatur durch 0,1% HCl fast momentan und ohne Abspaltung von Lezithin derart verändert, dass es in verdünnter Kochsalzlösung unlöslich wird (HAMMARSTEN). Andere lezithinhaltige Eiweisskörper hat LIEBERMANN<sup>2</sup>) als unlösliche Rückstände bei der Pepsinverdauung von Magenschleimhaut, Leber, Nieren, Lungen und Milz erhalten. Er betrachtet sie als Verbindungen von Eiweiss und Lezithin und nennt sie Lezithalbumine. Weitere Untersuchungen über diese Stoffe sind wünschenswert.

Lezithalbumine.

> Alkali- und Azidalbuminate. Die nativen Eiweissstoffe werden bei hinreichend starker Einwirkung von Säuren oder Alkalien denaturiert. Durch Einwirkung von Alkalien können sämtliche native Eiweisskörper unter Austritt von Stickstoff, bei stärkerer Alkalieinwirkung auch unter Austritt von Schwefel, unter gleichzeitiger Steigerung der spezifischen Drehung in eine neue Modifikation, welche man Alkalialbuminat genannt hat, übergeführt werden. Lässt man Atzkali in Substanz oder starke Lauge auf eine konzentrierte Eiweisslösung, wie Blutserum oder Eiweiss, einwirken, so kann man das Alkalialbuminat als eine feste, in Wasser beim Erwärmen sich lösende Gallerte "Lieber-KÜHNS festes Alkalialbuminat", erhalten. Durch Einwirkung von verdünnter Alkalilauge auf mehr verdünnte Eiweisslösungen entstehen - langsamer bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen — Lösungen von Alkalialbuminat.

Entatehungsweis

des Alkalialbuminates.

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, PFLÜGERS Arch. 68; WROBLEWSKI, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseins, Inaug.-Diss. Bern 1894; WIMAN, Upsala Läkaref. Förh. N. F. 2.

<sup>2)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. 1868; auch Zeitschr. f. physiol. Chem. 18 S. 479; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 17; LIEBERMANN, PFLÜGERS Arch. 50 u. 54.

Natur des ursprünglichen Eiweisses und der Intensität der Alkalikönnen diese Lösungen zwar ein etwas wechselndes Verhalten es sind ihnen jedoch immer einige Reaktionen gemeinsam. nan Eiweiss in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure oder digeriert t einer Säure, am einfachsten mit 1-2 p. m. Salzsäure, versetzte in der Wärme oder digeriert man endlich Eiweiss mit Pepsinchlor. ure kürzere Zeit, so erhält man ebenfalls neue Eiweissmodifikationen, unter sich ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, aber Reaktionen gemeinsam haben. Diese Modifikationen, welche eben\_hungsweise mügender Konzentration als eine feste Gallerte gewonnen werden int man Azidalbuminate oder Azidalbumine, bisweilen auch Syntonine, auch als Syntonin vorzugsweise dasjenige Azidalbuminat bezeichnet,

den Muskeln bei ihrer Extraktion mit Salzsäure von 1 p. m er-

albumi-

Alkali- und Azidalbuminaten sind folgende Reaktionen gemeinsam. t unlöslich in Wasser und verdünnter Kochsalzlösung (vergl. das Gesagte), lösen sich aber leicht in Wasser nach Zusatz von einer Menge Säure oder Alkali. Eine solche, möglichst nahe neutrale schaffen der nnt beim Sieden nicht. Bei Zimmertemperatur wird sie durch Neules Lösungsmittels mit Alkali, bezw. Säure gefällt. Die Lösung - oder Azidalbuminates in Säure wird leicht, eine Lösung in Alkali nach dem Alkaligehalte, schwer oder nicht durch Sättigung mit NaCl teralsäuren im Überschuss fällen die Lösungen sowohl der Azid- wie Die, soweit möglich, neutralen Lösungen dieser Stoffe ı von vielen Metallsalzen gefällt.

dieser Übereinstimmung in Reaktionen sind jedoch die Azid- und buminate wesentlich verschieden und durch Auflösung von einem inat in etwas Säure erhält man keine Azidalbuminatlösung, ebensoin in Wasser mit wenig Alkali gelöstes Azidalbuminat eine Alkalijung darstellt. Im ersteren Falle erhält man die in Wasser lösliche des Alkalialbuminates mit der Säure und im letzteren die lösliche des Azidalbuminates mit dem zugesetzten Alkali. Der chemische i der Denaturierung des Eiweisses mit einer Säure ist nämlich ein bei der Denaturierung mit einem Alkali und dementsprechend sind maturierungsprodukte verschiedener Art. Die Alkalialbuminate sind ssig starke Säuren. Sie können in Wasser durch Zusatz von r Austreibung von CO2, gelöst werden, was mit den typischen Azidnicht gelingt, und sie zeigen, den Azidalbuminaten gegenüber, auch Alkalieichungen, welche mit ihrer stark ausgeprägten Säurenatur im Zue stehen. Verdünnte Lösungen von Alkalien wirken auch auf r eingreifend als Säuren von entsprechender Konzentration ein. le spaltet sich ein Teil des Stickstoffes und oft auch des Schwe kann wegen dieses Verhaltens zwar ein Azidalbuminat durch Alk

einwirkung in ein Alkalialbuminat, aber nicht umgekehrt ein solches durch Säure in das entsprechende Azidalbuminat desselben Eiweissstoffes übergeführt werden (K. Mörner<sup>1</sup>). Aus diesem Grunde führt es auch zu Missverständnissen oder einer irrigen Auffassung, wenn man, wie dies bisweilen geschieht, sowohl das durch Alkali wie das durch Säure denaturierte Eiweiss Protein nennt und die Verbindung dieses Proteins mit Alkali als Alkalialbuminat und die Verbindung mit Säure dagegen als Azidalbuminat bezeichnet.

Das Prinzip der Darstellung der Albuminate ist schon oben angegeben worden. Aus einer mit Alkali, bezw. mit Säure behandelten Eiweisslösung kann das entsprechende Albuminat durch Neutralisation mit Säure, bezw. Alkali ausgefällt werden. Den ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser mit Hilfe von ein wenig Alkali, resp. Säure und fällt wiederum durch Neutralisation des Lösungsmittels. Den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag behandelt man, wenn es um die Darstellung eines reinen Präparates in fester Form sich handelt, mit Alkohol-Äther.

Albuminat-Abuliche Stoffe.

Bei der Darstellung von sowohl Azid- wie Alkalialbuminaten können Albumosen oder denselben nahestehende Albuminate gebildet werden. Ein solcher Stoff ist die "Alkalialbumose" von Maas"). Zu den Alkalialbuminaten gehören auch die von Paal") aus Eiereiweiss dargestellten zwei Säuren, Lysalbinsäure und Protalbinsäure. Die Desamidoalbuminsäure von Schmiedeberg 4) ist ebenfalls ein Alkalialbuminat, welches durch so schwache Alkaliwirkung entstand, dass zwar ein Teil des Stickstoffes austrat, der Gehalt an Schwefel aber unverändert blieb.

Dem Alkalialbuminate ähnelt sehr in bezug auf Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse eine von Blum durch Einwirkung von Formol auf Eiweiss erhaltene, mit dem Albuminate jedoch nicht identische Eiweissverbindung, die er *Protogen* genannt hat <sup>5</sup>).

Albumosen und Peptone. Als Peptone bezeichnete man früher die Endprodukte der Zersetzung der Eiweissstoffe durch proteolytische Enzyme, insofern
als diese Endprodukte noch wahre Eiweisskörper sind, während man als Albumosen, Proteosen oder Propeptone die bei der Peptonisierung des Eiweisses entstehenden Zwischenprodukte, insofern als sie nicht albuminatähnliche Substanzen
sind, bezeichnete. Albumosen und Peptone können auch bei der hydrolytischen
Zersetzung des Eiweisses mit Säuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis
desselben entstehen. Sie können auch in sehr kleinen Mengen als Laborationsprodukte bei der Untersuchung von tierischen Flüssigkeiten und Geweben auftreten, und die Frage, inwieweit sie in diesen unter physiologischen Verhältnissen
vorgebildet sind, ist deshalb schwer zu entscheiden.

Albumoses und Peptone.

> Zwischen demjenigen Pepton, welches das letzte Spaltungsprodukt repräsentiert, und derjenigen Albumose, welche dem ursprünglichen Eiweiss am nächsten steht, gibt es unzweifelhaft eine Reihe von Zwischenstufen. Unter solchen Umständen muss es gewiss eine missliche Aufgabe sein, eine scharfe Grenze zwischen

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 17.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 30.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35.

<sup>4)</sup> Arch. f. exp. Path. und Pharm. 39,

<sup>5)</sup> Blum, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22. Ältere Untersuchungen rühren von LOEW ber, vergl. Malys Jahresber. 1888. Über die Einwirkung des Formaldebydes vergl. man ferner Benedicenti, Du Bois-Reymonds Arch. 1897; S. Schwarz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; Bliss u. Novy, Journ, of exper. Med. 4.

und der Albumosegruppe zu ziehen, und ebenso schwierig dürfte zutage sein, die Begriffe Peptone und Albumosen in exakter und r Weise zu definieren.

lbumosen bezeichnete man früher Eiweissstoffe, deren Lösungen bei neutraler oder schwach saurer Reaktion nicht gerinnen, und Unterschied von den Peptonen, hauptsächlich durch folgende Eigenrakterisiert sind. Die wässerige Lösung wird bei Zimmertemperatur Albumosen säure wie auch von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt und die e zeigen das Eigentümliche, dass sie beim Erwärmen verschwinden bkühlen wieder auftreten. Sättigt man eine Lösung von Albumosen Substanz, so scheiden sich die Albumosen bei neutraler Reaktion teillusatz von mit Salz gesättigter Säure mehr vollständig aus. k welcher beim Erwärmen sich auflösen kann, ist eine Verbindung se mit der Säure.

Peptone bezeichnete man dagegen früher in Wasser leicht lösliche, ebenfalls nicht gerinnbare Eiweisskörper, deren Lösungen weder säure, noch von Essigsäure und Ferrozyankalium, noch von Neutralure gefällt wurden.

Peptone

leaktionen und Eigenschaften, welche den Albumosen und Peptonen sind, bezeichnete man früher folgende: Sie geben sämtliche Farben. les Eiweisses, die Biuretprobe aber mit einer schöneren roten Farbe ches Eiweiss. Sie werden von ammonikalischem Bleiessig, von Queck- same Reaktionen , Gerbsäure, Phosphorwolfram- resp. Phosphormolybdänsäure, Kalium- der Albuxdid und Salzsäure und endlich auch von Pikrinsäure gefällt. rden sie gefällt aber nicht koaguliert, d. h. der Niederschlag ist langdauernder Alkoholeinwirkung in Wasser löslich. Die Albumosen e sind ferner etwas mehr diffusionsfähig als die nativen Eiweissdie Diffusionsfähigkeit ist grösser in dem Masse, als die fragliche m letzten Endprodukte, dem gegenwärtig sogenannten echten Pepton,

Von Peptone.

ältere Anschauung hat indessen allmählich eine wesentliche Umgethren. Nachdem HEYNSIUS 1) beobachtet hatte, dass das Ammoniumllgemeines Fällungsmittel für Eiweiss, auch Pepton in älterem Sinne, ämlich KUHNE und seine Schüler<sup>2</sup>) in diesem Salz ein Mittel zur und Perto on Albumosen und Peptonen sehen wollen. Diejenigen Verdauungs- moderne elche durch Sättigen ihrer Lösung mit Ammoniumsulfat sich auser überhaupt sich aussalzen lassen, werden nach dem Vorgange nmehr allgemein als Albumosen, diejenigen dagegen, welche dabei bleiben, als Peptone oder echte Peptone bezeichnet. Solche echte

UGERs Arch. 84.

gl. KÜHNE, Verhandl. d. naturhistor. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 8; J. WENZ, iologie. 22; KÜHNE u. CHITTENDEN ebenda 22; R. NEUMEISTER ebenda 23; a 29.

Peptone entstehen nach KÜHNE rasch und in verhältnismässig grosser Menge bei der Pankreasverdauung, bei der Pepsinverdauung dagegen nur in geringer Menge oder erst bei mehr anhaltender Digestion.

Wie Schützenberger und dann auch Kühne 1) zeigten, kann das Eiweiss, wenn es mit verdünnten Mineralsäuren oder mit proteolytischen Enzymen zersetzt wird, zwei Hauptgruppen von neuen Eiweissstoffen liefern, von denen die eine - die Antigruppe - eine grössere Resistenz gegen weitere Einwirkung von Säuren und Enzymen als die andere - die Hemigruppe - zeigt. Diese zwei Gruppen sollen nach KÜHNE noch vereint, wenn auch in verschiedenen relativen Mengen, in den verschiedenen Albumosen vorhanden sein, und jede Albumose soll also sowohl die Anti- wie die Hemigruppe enthalten. Dassubstanzen. selbe gilt nach ihm auch von dem bei der Pepsinverdauung entstandenen Pepton, welches er aus dem Grunde Amphopepton nannte. Bei der Verdauung mit Trypsin findet dagegen eine Spaltung des Amphopeptons in Antipepton und Hemipepton statt. Von diesen zwei Peptonen kann dann das Hemipepton weiter in Aminosäuren und andere Stoffe gespaltet werden, während das Antipepton unangegriffen bleibt. Bei hinreichend energischer Trypsinwirkung soll zuletzt nur ein Pepton, das sogenannte Antipepton, zurückbleiben.

Die verschiedenen Albumosen.

Anti- und

KÜHNE und seine Schüler, welche sehr umfassende Untersuchungen über Albumosen und Peptone gemacht haben, unterschieden ferner mit Rücksicht auf die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse zwischen verschiedenen Arten von Albumosen. Bei der Pepsinverdauung von Fibrin?) hatten sie folgende Albumosen erhalten: a) Heteroalbumose, unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnter Salzlösung. b) Protalbumose, in Salzlösung und in Wasser löslich. Diese zwei Albumosen werden bei neutraler Reaktion von NaCl gefällt, aber nicht vollständig. Die Heteroalbumose kann durch längeres Stehen unter Wasser oder durch Trocknen in eine, in verdünnter Salzlösung unfösliche Modifikation, die c) Dysalbumose übergehen. d) Deuteroalbumose nannten sie eine Albumose, die in Wasser und verdünnter Salzlösung sich löst, durch Sättigung mit NaCl aber gar nicht aus neutraler, sondern erst aus saurer Lösung (unvollständig) gefällt wird. Der Niederschlag ist eine Verbindung von Albumose mit Saure (Hertii) 3). Die Deuteroalbumose ist wesentlich dasselbe, was Brücke als Pepton bezeichnet hatte.

Die aus verschiedenen Muttereiweissstoffen erhaltenen Albumosen sind nicht identisch, sondern unterscheiden sich durch ein etwas abweichendes Verhalten zu Fällungsreagenzien. Man hat diesen verschiedenen Albumosen auch Albumosen, besondere Namen, je nach der Muttersubstanz derselben, gegeben und man spricht also von Globulosen, Vitellosen, Kaseosen, Myosinosen usw. Auch

<sup>1)</sup> SCHUTZENBERGER, Bull. soc. chimique 23; KUHNE, Verhandl, d. naturhistor, med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1 und KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. t. Biologie 19. Vergl. auch PAAL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27.

<sup>2)</sup> Vergl. KÜHNE n. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie 20.

<sup>3)</sup> Monatshefte f. Chem. 5.

hier unterscheidet man dann weiter zwischen verschiedenen Arten von Albumosen, wie z. B. Proto-, Hetero- und Deuterokaseosen. Alle bei der Verdauung von tierischem oder pflanzlichem Eiweiss entstehenden Albumosen werden von Chittenden 1) unter dem gemeinschaftlichen Namen Proteosen Proteosen. Einzelne Proteosen hat man auch kristallinisch erhalten zusammengefasst. (SCHRÖTTER).

Atmidalbumose nennt NEUMEISTER 2) eine durch Einwirkung gespannter Wasserdämpfe anf Fibrin von ihm erhaltene Albumose. Gleichzeitig erhielt er auch eine, gewissermassen zwischen den Albuminaten und den Albumosen stehende Substanz, das Atmidalbumin,

Von den löslichen Albumosen bezeichnete NEUMEISTER die Proto- und Heteroalbumose als primäre Albumosen, die dem Pepton näher verwandten Deuteroalbumosen dagegen als sekundäre Albumosen. Wesentliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nach ihm folgende<sup>3</sup>). Von Salpetersäure werden die primären Albumosen in salzfreier, die sekundären dagegen erst in salzhaltiger Lösung gefällt, wobei zu bemerken ist, dass einige Deuteroalbumosen, wie die Deuterovitellose und die Deuteromyosinose, von Salpetersäure erst nach Sättigung der Lösung mit NaCl gefällt werden. Kupfersulfatlösung (2:100) wie Primäre und auch NaCl in Substanz in neutraler Flüssigkeit fällen die primären, nicht aber Albumoson. die sekundären Albumosen. Aus einer mit NaCl gesättigten Lösung werden nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure die primären vollständig, die sekundären dagegen nur teilweise gefällt. Essigsäure und Ferrozyankalium fällen die primären Albumosen leicht, die sekundären teilweise und erst nach einiger Zeit. Die primären Albumosen werden ferner nach Pick 4) von Ammoniumsulfat (bis zu halber Sättigung der Lösung zugesetzt) vollständig gefällt, während die sekundären Albumosen hierbei in Lösung bleiben.

Die eehten Peptone, wie man sie früher erhielt, sind ungemein hygroskopisch und zischen auf wie Phosphorsäureanhydrid, wenn sie in völlig trockenem Zustande mit wenig Wasser benetzt werden. Sie sind ungemein leicht löslich in Wasser, diffundieren leichter als die Albumosen und werden von Ammonium sulfat nicht gefällt. Zum Unterschied von den Albumosen werden die echten Peptone ferner nicht gefällt von Salpetersäure (selbst in salzgesättigter Lösung) von salzgesättigter Essigsäure und Chlornatrium, von Ferrozyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure, Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure Sie werden gefällt von Phosphorwolframsäure (Phosphormolybdänsäure), Sublima (bei Abwesenheit von Neutralsalz), absolutem Alkohol und von Gerbsäure, welch letztere indessen im Überschuss den Niederschlag wieder löst. Als wichtiger

Echte Peptone.

<sup>1)</sup> Vergl. KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie 22 u. 26; NEUMEISTER ebenda 23: CHITTENDEN and HARTWELL, Journ, of Physiol. 11 u. 12; CHITTENDEN and PAINTER, Studies from the laborat, etc. Yale University, 2, New Haven 1887; CHITTENDEN chenda 3: SEBELIEN, Chem. Zentralbl. 1890; CHITTENDEN and GOODWIN, Journ. of Physiol. 12.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. Biologie 26. Vergl, ferner CHITTENDEN u. MEARA, Journ, of Physiol. 15 und Salkowski, Zeitschr, f. Biologie 34 u. 37.

<sup>3)</sup> NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biologie 24 u. 26.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

Unterschied zwischen dem Ampho- und dem Antipepton hob man ferner hervor, dass nur jenes aber nicht dieses die MILLONsche Reaktion gibt.

Hinsichtlich der Fällbarkeit durch Alkohol ist indessen zu bemerken, dass nach FRÄNKEL nicht nur die Säureverbindungen der Peptone (PAAL), sondern auch die freien Peptone in Alkohol löslich sind, und FRÄNKEL hat sogar nuf diesem Verhalten eine Methode zu ihrer Reindarstellung gegründet. Schrötter!) hat auch kristallisierbare Albumosen darin Alkohol, gestellt, die in heissem Alkohol, namentlich Methylalkohol, löslich waren.

Diese, bis vor einiger Zeit noch geltenden Anschauungen über die hydrolytischen Spaltungsprodukte der peptischen und tryptischen Verdauung sind indessen später in mehreren Punkten vervollständigt oder geändert worden. Da aber die "Peptonfrage" fortwährend in lebhafter Entwickelung sich befindet und da sie zudem sehr verwickelt und in mehreren Punkten unklar ist, dürfte es gegenwärtig kaum möglich sein, eine klare, kurze und gleichzeitig einigermassen erschöpfende Darstellung dieser Frage zu geben. Es können also hier nur die wichtigsten Ergebnisse Platz finden,

Die alte Anschauung, dass bei der Pepsinverdauung nur Albumosen und Peptone, aber keine einfacheren Spaltungsprodukte entstehen können, hat als unhaltbar sich erwiesen. Die Arbeiten von Zunz, Pfaundler, Salaskin, D. Lawrow, Langstein 2) u. a. haben nämlich gezeigt, dass bei sehr lang-Spaltungs- dauernder Verdauung einfachere, teils ihrer Natur nach noch unbekannte, teils produkte der Pepsin- bekannte Stoffe, wie Alanin, Leuzin, Leuzinimid, Aminovaleriansäure, Asparaginund Glutaminsäure, Phenylalanin, Tyrosin, Pyrrolidinkarbonsäure und Lysin und sogar noch tiefer gehende Spaltungsprodukte, wie Oxyphenyläthylamin, Tetra- und Pentamethylendiamin, eutstehen können. Die Biuretreaktion hat man jedoch nicht zum Verschwinden bringen können und bezüglich des Auftretens von Tryptophan sind die Angaben etwas strittig. Malfatti erhielt bei der Pepsinverdauung Tryptophan nur bei Anwendung von gewissen, anscheinend nicht reinen Pepsinpräparaten, vermisste aber dasselbe bei Anwendung von nach Pekelharing gereinigtem Pepsin. Nach Pekelharing 3) soll dagegen auch das gereinigte Pepsin eine Tryptophanbildung erzeugen, wenn nur die Lösung reich an Pepsin und, bei geringerem Pepsingehalte, der Säuregrad nicht zu hoch ist,

> Zu den angeführten Versuchsergebnissen ist jedoch zu bemerken, dass offenbar nicht alle die gefundenen Produkte, z. B. das Oxyphenyläthylamin und die Diamine, durch eine Pepsinwirkung, sondern durch die Wirkung anderer Enzyme entstanden sind. In einigen Fällen hat man mit unzweifelhaft sehr unreinem Pepsin gearbeitet oder sogar Selbstverdau-ungsversuche mit der Magenschleimhaut ausgeführt, und die Wirkung auch anderer Enzyme ist folglich in solchen Versuchen nicht ausgeschlossen. In anderen Fällen wiederum hat wan sehr lange, selbst ein ganzes Jahr mit Pepsin und viel Säure (sogar 1 p. c. Schwefelsäure) verdaut, ohne den Einfluss einer protrahierten Säurewirkung allein auf die Albumosen zu kontrollieren.

Vordauungs produkte.

verdauung.

<sup>1)</sup> FRÄNKEL, Zur Kenntnis der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896; SCHRÖTTER, Monatshefte f. Chem. 14 u. 16.

<sup>2)</sup> ZUNZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28 u. HOFMEISTERS Beiträge 2; PFAUNDLER, Zeitschr. f. physiol, Chem. 30; Salaskin ebenda 32; Salaskin n. Kowalewsky ebenda 38; Lawrow ebenda 33; LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge 1 u. 2.

<sup>3)</sup> Vergl. Malfatti, Zeitschr. f. physiol, Chem. 31; Pekelharing, Archives d. scienc. biolog, de St. Pétersbourg 11; PAWLOW-Festband.

Ansicht KUHNES, dass bei der Trypsinverdauung immer ein nicht bares Pepton, das sogenannte Antipepton, zurückbleibt, ist ebenfalls mmen nicht richtig. Durch hinreichend lange dauernde Selbstver-Pankreasdrüse konnte nämlich Kutscher 1) als Endprodukt ein die on nicht mehr gebendes Gemenge von Verdauungsprodukten erhalten. über ist aber zu bemerken, erstens, dass die von Siegfried (vergl. atten Antipeptone in der Tat sehr schwer von dem Trypsin gespalten Trypsinpeptone. 1 zweitens, dass das vollständige Schwinden der Biuretreaktion einen Peptone in Aminosäuren oder derartige Produkte nicht beweist. ISCHER und ABDERHALDEN<sup>2</sup>) entstehen nämlich bei der Trypsinverypeptidartige Stoffe, die einer fortgesetzten Einwirkung des Enzymes die aber bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren mehrere verschiedenaosäuren liefern. Ähnliches gilt wahrscheinlich auch für die Pepsinvergl. unten), und der, hinsichtlich der Verdauungsprodukte, zwischen 1 Trypsinverdauung sich vorfindende Unterschied würde also wesentrin bestehen, dass bei der ersteren die Spaltung langsamer verläuft r weit geht, indem nämlich die Biuretreaktion bestehen bleibt und ine Tryptophanbildung stattfindet.

st Anwendung der, namentlich von der Hofmeisterschen Schule n Methode der fraktionierten Aussalzung mit Ammonium- oder Zinkin der letzten Zeit zahlreiche Versuche zur Trennung der verschiemosen und Peptone von Umber, Alexander, Pfaundler, nament-70n Pick und Zunz<sup>8</sup>) ausgeführt worden. Es ist hierdurch nicht össere Anzahl von Albumosen bekannt geworden, sondern es haben Iteren Vorstellungen über die primär entstehenden Produkte eine Anderung erfahren. Gleich im Anfange der Verdauung, auch der findet eine Spaltung des Eiweissmoleküles in mehrere Komplexe Primär gebildete Ver gegen der Ansicht von HUPPERT4), dass die Albumosen bei der dam wung immer aus primär gebildetem Azidalbuminat hervorgehen, sollen and Zunz sowohl das Azidalbuminat wie mehrere Albumosen schon der Verdauung, also primär, auftreten. Nach Goldschmidt<sup>5</sup>) soll ti Einwirkung von verdünnter Säure allein eine Abspaltung von gleichzeitig mit der Azidalbuminatbildung stattfinden. Ausser den entstehen aber nach Zunz und Pfaundler schon von Anfang an, Ils primär, andere, nicht aussalzbare Produkte, welche nicht die Biuret-

produkte

schr. f. physiol. Chem. 25, 26, 28 und: Die Endprodukte der Trypsinverdauung, chrift Strassburg 1899.

schr. f. physiol. Chem. 89.

BER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; ALEXANDER ebenda 25; PFAUNDLER ebenda enda 28 und HOFMEISTERS Beiträge 2; PICK ebenda 2 und Zeitschr. f. physiol.

EUTZ u. HUPPERT, PFLÜGERS Arch. 80.

GOLDSCHMIDT, Über die Einwirkung von Säuren auf Eiweissstoffe. Inaug.-Di 98.

reaktion geben und nur zum Teil durch Phosphorwolframsäure fällbar sind. Diese, noch nicht näher studierten Produkte scheinen Zwischenstufen zwischen Peptonen und Aminosauren zu sein und sie entsprechen wahrscheinlich den von FISCHER und ABDERHALDEN bei der Trypsinverdauung erhaltenen polypeptidartigen Stoffen.

Aktionen.

Durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat hat PICK aus dem WITTE-Pepton verschiedene Hauptfraktionen von Albumosen erhalten. Die erste enthält die Proto- und Heteroalbumose, deren Fällungsgrenzen bei 24—42 prozentiger Sättigung mit Ammoniumsulfatbumosen- lösung, d. h. also bei Gegenwart von 24—42 ccm gesättigter Ammoniumsulfatlösung in 100 ccm Flüssigkeit, liegen. Dann folgt die Fraktion A mit der prozentigen Sättigung 54-62, darauf die dritte Fraktion B mit der Sättigung 70-95 und endlich Fraktion C, fällbar aus salzgesättigter Lösung beim Ansäuern mit salzgesättigter Schwefelsäure.

Primare bumosen

Die Hetero- und Protalbumosen sind nunmehr nicht die einzigen primären Auch in der durch Ammoniumsulfatsättigung in neutraler Flüssigkeit erhältlichen Albumosefraktion B kommen nämlich primär auftretende Albumosen vor. Als Beispiele sind zu nennen: die "Glukoalbumose" (Pick), welche eine Kohlehydratgruppe enthält, und die "Synalbumose" HOFMEISTERS 1). Eine ungleiche Aussalzbarkeit kann also nicht länger als wesentlicher Unterschied zwischen primären und sekundären Albumosen gelten, und dies um so weniger, als nach HASLAM<sup>2</sup>) die bisher durch fraktionierte Aussalzung erhaltenen Produkte nicht als einheitliche Substanzen, sondern als Gemengen anzusehen sind. Nur bei Einhaltung der von ihm gegebenenen Vorschriften soll nach HASLAM eine Trennung der verschiedenen Albumosen durch Aussalzen möglich sein.

Unter solchen Umständen dürfte ein näheres Eingehen auf die Eigenschaften der bisher dargestellten verschiedenen Albumosen von wenig Interesse sein. Von Wichtigkeit sind jedoch unzweifelhaft gewisse nach Pick 3) zwischen Hetero- und Protalbumose (aus Fibrin) bestehenden Unterschiede. Die Heteroalbumose ist unlöslich in Alkohol von 32 p. c., liefert nur sehr wenig Tyrosin oder Indol, gibt aber reichlich Leuzin und Glykokoll und enthält etwa 39 p. c. des Gesamtstickstoffes in basischer Form. Die Protalbumose dagegen ist löslich in Alkohol von 80 p. c., liefert reichlich Tyrosin, bezw. Indol, nur wenig Leuzin, aber kein Glykokoll und enthält nur etwa 25 p. c. basischen Stickstoff. In der Hauptsache ähnliche Resultate bezüglich der Menge des Basenstickstoffes in den zwei Albumosen haben auch FRIEDMANN, HART und LEVENE erhalten, während der letztgenannte dagegen die Angaben Picks über den verschiedenen Gehalt der zwei Albumosen an Leuzin, Tyrosin und Glykokoll nicht bestätigen konnte. Nun hat allerdings HASLAM gezeigt, dass die Picksche Heteroalbumose von einer durch Alkohol leicht fällbaren Albumose, von Haslam α-Protalbumose genannt, verunreinigt war und dass es ausserdem eine zweite Protalbumose, die β-Protalbumose, gibt, die wohl wesentlich mit der Protalbumose von Pick identisch ist: dies ändert aber nicht das Wesentliche, nämlich, dass es eine Hetero- und Protalbumose von nicht unwesentlich verschiedenem chemischen Bau gibt. HART 4)

Protalmose und [eteroal-

<sup>1)</sup> Vergl. Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1, S. 783.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol. 82.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 28.

<sup>4)</sup> FRIEDMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; HART ebenda 88; HASLAM l. c.; LEVENE, Journ. of biologic. Chemistry 1.

hat ferner gezeigt, dass die Heteroalbumose (aus Muskelsyntonin) bedeutend reicher an Arginin und ärmer an Histidin als die Protalbumose ist.

Die Heteroalbumose ist nach Pick auch viel resistenter gegen die Trypsinverdauung als die Protalbumose, ein Verhalten, welches mit der Annahme KÜHNES von einem widerstandsfähigeren Atomkomplex, einer Antigruppe, in den Eiweissstoffen im Einklange ist. KCHNE und CHITTENDEN 1) erhielten in der Tat bei der Trypsinverdauung von Heteroalbumose regelmässig eine Abscheidung von sogenanntem Antialbumid, einem Körper, der bei der Trypsinverdauung sehr schwer angreifbar ist, dabei als eine Gallerte sich ansscheidet und reicher an Kohlenstoff (57,5-58,09 p. c.) aber ärmer an Stickstoff (12,61 bis 13,94 p. c.) als das ursprüngliche Eiweiss ist,

Antialbumid.

Das Antialbumid hat in neuerer Zeit ein erhöhtes Interesse dadurch erhalten, dass, wie Danilewski als erster fand und andere Forscher, Okunew, SAWJALOW, LAWROW und SALASKIN und KURAJEFF dann weiter gezeigt haben, Lablösung, Magensaft, Pankreassaft und Papayotinlösung ähnliche Gerinnsel in nicht zu verdünnten Albumoselösungen hervorrufen können. Diese Gerinnsel, von Sawjalow "Plasteine" (Gerinnsel mit Lab) und von Kurajeff<sup>2</sup>) "Koagulosen" (Gerinnsel mit Papayotin) genannt, ähneln in mehreren Beziehungen dem Antialbumid, haben einen hohen Kohlenstoffgehalt, 57-60 p. c., und einen Gehalt von 13-14,6 p. c. Stickstoff. Sie entstehen nur aus Albumosen, nicht aus Peptonen, und stellen immer nur einen kleinen Bruchteil der angewandten Koagulosen Albumose dar. Über ihre Bedeutung lässt sich gegenwärtig nichts Sicheres sagen. Dass sie aber nicht, wie einige annehmen, eine Rückbildung von Eiweiss aus den Albumosen repräsentieren, wird schon aus ihrer Zusammensetzung wahr scheinlich und man hat sogar die Eiweissnatur derselben in Frage gestellt.

Durch fraktioniertes Behandeln des Wittepeptons mit Alkohol und Azeton hat nämlich H. BAYER<sup>8</sup>) zeigen können, dass diejenige Substanz, aus welcher das Plastein entsteht, also das "Plasteinogen", kein echter Eiweisskörper ist. Die Plasteinfragliche Substanz war in Alkohol-Azeton löslich und gab nach weiterer Reinigung weder die Millonsche Reaktion noch die Biuretprobe. Die Zusammensetzung war auch eine andere als die der Eiweissstoffe, nämlich C 38,43; H 7,01; N 8.05 p. c., und die Relation C:N war gleich 4,775:1. Das Plasteinogen ist also nach diesen Untersuchungen keine Albumose, sondern dürfte eher zu den Peptoiden zu rechnen sein.

Dass die "Peptone" meistens Gemengen verschiedenartiger Stoffe sind, ist auch allgemein auerkannt worden 4). Nur die von Siegfried und seinen

<sup>1)</sup> KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie 19 u. 20.

<sup>2)</sup> Die Arbeiten von DANILEWSKI u. OKUNEW findet man zitiert und zum Teil referiert bei den folgenden: SAWJALOW, PFLUGERS Arch. 85 und Zentralbl. f. Physiol. 16; LAWROW D. SALASKIN, Zeitschr, f. physiol. Chem. 36; Kurajeff, Hofmeisters Beiträge 1 u. 2; vergl. such SACHAROW, Biochem. Zentralbl. 1, 8, 233.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 4.

<sup>4)</sup> Vergl, KUTSCHER I. C.; FRÄNKEL a. LANGSTEIN, Wien, Sitzungsber, Math.-Naturw .-Klasse 110, 1901; PICK, HOFMEISTERS Beiträge 2.

Pepsin-

Anti-

peptone.

Schülern Mühle, Fr. Müller, Borkel, Krüger und Scheermesser 1) isolierten Peptone sind als chemische Individuen zu betrachten. Alle diese Peptone haben überwiegend einen sauren Charakter und können mit Karbonaten, unter Austreibung von Kohlensäure, Salze bilden, die lävogyr sind und ein konstantes Drehungsvermögen zeigen. Die von Siegfried, Mühle und Borkel isolierten und studierten Pepsin-Fibrinpeptone a und \beta haben die Aquivalentformeln resp. Cg1Hg4NgOg und Cg1HggNgO10. Das Pepton β scheint unter Wasserabspaltung in Pepton α übergehen zu können. Diese Pepsinpeptone geben sowohl die Biuret wie die Millonsche Reaktion. Ihre Lösungen werden von Gerbsäure, Pikrinsäure, Sublimat, Phosphorwolframsäure und Alkohol, nicht aber von Bleiessig, Metaphosphorsäure oder Essigsäure + Ferrozyankalium gefällt. Das Pepsinpepton kann als ein "Amphopepton" im Sinne Kühnes betrachtet werden, denn bei der Trypsinverdauung werden Aminosauren, darunter alles Tyrosin, und Arginin abgespalten und Antipeptone gebildet. Das Pepsinfibrinpepton a ist ebenso wie das Pepsinglutinpepton gleichzeitig eine dreibasische Säure und eine zweisäurige Base (NEUMANN).

Die von Siegfried und Müller studierten Trypsin-Fibrinantipeptone haben die Äquivalentformeln: α C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> und β C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Sie haben ein verschiedenes spezifisches Drehungsvermögen, sind aber beide nach Neumann<sup>2</sup>) gleichzeitig zweibasische Säuren und einsäurige Basen. Der Umstand, dass zwei verschiedene Antipeptone aus dem Pepsin-Fibrinpepton entstehen, zeigt, dass in dem letzteren mindestens zwei Antigruppen und nicht, wie Kühne annahm, nur eine vorhanden sind. Diese Antipeptone geben die Biuret-, nicht aber die Millonsche Reaktion und sie enthalten keine Tyrosingruppe. Von Alkohol werden sie gefällt; von den Fällungsreagenzien der Pepsinpeptone werden sie aber weniger leicht oder weniger reichlich gefällt als die letzteren. Sie widerstehen hartnäckig der weiteren Aufspaltung durch Trypsin. Bei der Hydrolyse durch Mineralsäure lieferten sie Arginin, Lysin, Glutaminsäure und wie es scheint auch Asparaginsäure. Die Menge des Basenstickstoffes war weniger als 25 p. c., die des als Ammoniak abspaltbaren Stickstoffes in Antipepton β 16,1 und in α 21,9 p. c. des Gesamtstickstoffes.

Die von Siegfried und Krüger isolierten Glutinpeptone hatten die Äquivalentformeln: Pepsin-Glutinpepton  $C_{21}H_{39}N_7O_{10}$  und Trypsin-Glutinpepton  $\mathcal{B}$   $C_{19}H_{30}N_6O_9$ . Die Zusammensetzung des von Scheernesser dargestellten, wie es scheint sehr reinen Pepsinglutinpeptons entsprach der einfachsten Formel  $C_{21}H_{39}N_7O_{10}$ . Es gab die Biuretreaktion, nicht aber die übrigen Farbenreaktionen der Eiweisskörper. Von Pikrinsäure wurde die Lösung getrübt, aber nicht gefällt. Gerbsäure gab eine, in Essigsäure lösliche Fällung, Phosphorwolframsäure fällte nur die konzentrierte Lösung. Von dem Gesamtstickstoff waren 25 p. c. Basen- nud 69,85 p. c. Aminosäurenstickstoff. Als hydrolytische

Glutinpeptone.

SIEGFRIED, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894. Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem.
 43 u. 45. Derselbe mit Schülern ebenda 38. SCHEERMESSER ebenda 41.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem, 45,

odukte lieferte es Arginin, Lysin, Glutaminsäure und Glykokoll; thielt dieses Pepton nicht.

Leimpepton erhielt Siegfried durch Erwärmen mit Salzsäure eine, Leim direkt erhältliche Base C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>, die als ein "Kyrin" berd, weil sie als ein basischer Proteinkern anzusehen ist, und die er lutokyrin nennt. Das Glutokyrin gibt die Biuretreaktion und 1 basisches Pepton betrachtet. Bei vollständiger hydrolytischer Spal-Arginin, Lysin, Glutaminsäure und Glykokoll. Von dem Gesamtıntfallen 2/3 auf die Basen und 1/3 auf die Aminosäuren. Ähnliche rne, "Protokyrine", hat Siegfried 1) später nach demselben Prinzipe und Kasein darstellen können. Das Kaseinokyrin gibt ein nicht ndes Sulfat, aber ein kristallisierendes Phosphorwolframat. Das freie n reagiert alkalisch, es gibt die Biuretreaktion und seine Zusammenspricht der Formel C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>. Als Spaltungsprodukte lieferte es , Lysin und Glutaminsäure. Der Basenstickstoff betrug gegen 85 p. c. esamtstickstoff, und das Kaseinokyrin verhielt sich also in dieser Beein Protamin.

den bisher bekannten Spaltungsprodukten des Eiweisses ist das s einzige, welches man bis heute in keinem Eiweissstoffe vermisst enn man aus dem Grunde nur solche Atomkomplexe als Eiweissthnen will, die ausser verketteten Monoaminosäuren auch Arginin ler, einfacher, die zwei obengenannten Arten der Imidbindung zeigen, Die einfachas Kaseinokyrin, welches nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure, und weissatoffe. in (vergl. unten), welches nur Arginin, α-Pyrrolidinkarbonsäure und Spaltungsprodukte liefert, die einfachsten bisher bekannten Eiweiss-

skombrin gehört zu der unten zu besprechenden Gruppe der Prothe stark basische, einfach gebaute, die Biuretreaktion gebende, eiweissoffe sind. Nach Kossel 2) kann man sich vorstellen, dass die Prot-1 stufenweise stattfindenden Abbau typischer Eiweissstoffe entstehen, Auftreten der basischen Protokyrine bei dem hydrolytischen Abbau genuinen Eiweisses wie des Leimes hat also die Kosselsche Aneinem basischen Kern in den Proteinstoffen eine wertvolle Stütze Dies soll jedoch nicht so aufgefasst werden, als enthielte jeder Einur einen Kern. Es ist im Gegenteil wohl möglich und nicht un- Kerne ch, dass jeder Eiweisskörper aus mehreren grösseren Komplexen bedenen jedes einen besonderen Kern enthält. Als solche grössere tönnte man die Albumosen auffassen, welche wenigstens zum Teil ander hervorzugehen, sondern nebeneinander zu entstehen scheinen. ron Schützenberger und Kühne behauptete Spaltung des Eiweisses

, Sächs. Ges. d. Wiss. Math. Phys. Klasse 1903 und Zeitschr. f. physic

schr. f. physiol, Chem. 44.

in eine Hemi- und Antigruppe, von denen erstere ausser anderen Atomkomplexen das leicht abspaltbare Tyrosin und Tryptophan, die letztere a-Prolin (a-Pyrrolidinkarbonsäure) Glykokoll und Phenylalanin enthält, wie auch das verschiedenartige Verhalten der Proto- und Heteroalbumose und das Auftreten von abiureten Polypeptiden bei der Verdauung lassen sich gut mit einer solchen Ansicht vereinbaren.

Infolge der bei der Verdauung stattfindenden Spaltung müssen die Verdauungsprodukte ein niedrigeres Molekulargewicht als das ursprüngliche Eiweiss Dies ist auch der Fall. Das Molekulargewicht der verschiedenen Eiweissstoffe hat man allerdings noch nicht genau bestimmen können 1); im allgemeinen wird es aber für die Albumine und das Kasein zu etwa 5000-10000 angenommen. Demgegenüber hat Sabanejew für Protalbumose das Molekulargewicht 2467—2643 und für die Deuteroalbumose 3200 gefunden. Die Peptone haben ein noch niedrigeres Molekulargewicht, das für verschiedene Peptone zwischen 400 und 250 gefunden wurde (Sabanejew, Paal, Sjöqvist)?).

analysen.

Molekular-

gewichte der Elweiss

stoffe.

Die Elementaranalyse 3) hat bisher nur wenige Anhaltspunkte zur Charak-Ergebnisse terisierung der verschiedenen Albumosen und der meisten sog. Peptone geliefert. der Elementar- Einige Albumosen, namentlich die am schwersten aussalzbaren, und mehrere Peptone weichen jedoch in ihrer Zusammensetzung erheblich von den Muttersubstanzen ab und zeichnen sich oft durch einen niedrigen Kohlenstoffgehalt aus.

Ausser dem Verhalten bei der Aussalzung hat man auch andere Verhältnisse als Unterscheidungsmerkmale zwischen Peptonen und Albumosen aufzufinden sich bemüht. Als einen solchen Unterschied betrachteten SCHRÖTTER und FRÄNKEL.") den Schwefel. Die Peptone sollen nach ihnen schwefelfrei, die Albumosen dagegen schwefelhaltig sein. FRÄNKEL hat nur eine Albumose (im Sinne KÜHNES) gefunden, die sehwefelfrei war.

Bei der Darstellung und Trennung der verschiedenen Albumosen und Peptone wird immer zuerst alles durch Neutralisation und durch Kochen fällbare Eiweiss entfernt. Dann können die Albumosen mittelst Ammoniumsulfat nach dem Verfahren von KÜHNE von den Peptonen getrennt und nach Pick und der Hofmeisterschen Schule in verschiedene Fraktionen aufgeteilt werden. Die Trennung und Reindarstellung der Hetero- und Protalbumose dürfte am besten nach dem Verfahren von Pick geschehen; es kann aber diese Methode ebenso wie die mit Ammoniumsulfat nur unter Beobachten der von HASLAM 5) gegebenen Vorschriften zu guten Resultaten führen. Da übrigens die meisten älteren Methoden nicht reine Substanzen, sondern Gemengen liefern, dürfte es genügend sein, hier nur auf die Methoden von K. BAUMANN und BÖMER, P. MÜLLER, FRÄNKEL. SCHRÖTTER und PAAL hinzuweisen. Die einzige Methode,

Daratellings. methoden.

<sup>1)</sup> Vergl. insbesondere F. N. SCHULZ, Die Grösse des Eiweissmoleküls. Jena 1903.

<sup>2)</sup> SAHANEJEW, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 26, Ref. S. 385; PAAL ebenda 27, S. 1827; SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. 5.

<sup>3)</sup> Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen findet man in den in der Fussnote 1, S, 53 zitierten Arbeiten von KÜHNE und CHITTENDEN und deren Schülern; ferner bei HERTH, Zeitschr, f. physiol. Chem. 1 und Monatshefte f. Chem. 5; MALY, PFLUGERS Arch. 9 u. 20; HENNINGER, Compt. rend. 86; SCHRÖTTER, l. c.; PAAL l. c.

<sup>4)</sup> SCHRÖTTER, Monatshefte f. Chem. 14 u. 16; FRÄNKEL, Zur Kenntnis der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896.

<sup>6)</sup> KUHNE, Zeitschr. f. Biologie 28; PICK l. c.; HASLAM l. c.

tur sicheren Reindarstellung von Peptonen geführt hat, scheint die de von Siegfried 1) zu sein.

Nachweis von Albumosen und Peptonen in tierischen Flüssigkeiten b ein Verfahren angegeben, nach welchem das koagulable Eiweiss perndes Erhitzen der mit Ammoniumsulfat gesättigten Lösung unlösit wird. In dem erkalteten, salzgesättigten Filtrate kann mittelst robe echtes Pepton (nebst nicht gefällter Deuteroalbumose) nachgeden. Die übrigen Albumosen sind in dem auf dem Filtrum ge- der Albu-Gemenge von Niederschlag und Salzkristallen enthalten. Bei dem mosen und Peptone. dieses Gemenges mit Wasser werden die Albumosen gelöst und dem Waschwasser mittelst der Biuretprobe nachgewiesen werden. Bei fahren sollen indessen nach HALLIBURTON und COLLS 2) durch das le Erhitzen Spuren von Albumosen aus anderem Eiweiss entstehen hie besten Methoden sind nach ihnen entweder das Ausfällen des weisses durch Zusatz von 10 p. c. Trichloressigsäure oder das Unen desselben durch anhaltende Einwirkung von Alkohol. Das letzterfahren ist indessen wenigstens für das Blutserum nicht brauchbar, genannte Fibrinferment, welches ebenfalls die Biuretreaktion gibt, unlöslich wird.

man eine mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit der Biuretlfen, so muss man eine möglichst konzentrierte Natronlauge unter in geringem Überschuss zusetzen und nach dem Absitzen des ates der Flüssigkeit tropfenweise eine 2 prozentige Kupfersulfatlösung

Biuret-

uantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone hat man die Stickrung, die Biuretprobe (kolorimetrisch) und die polarimetrische Methode verletztgenannten zwei Methoden geben indessen keine genauen Resultate. ulierte Eiweissstoffe. Das Eiweiss kann auf verschiedene Weise Erhitzen, durch Einwirkung von Alkohol, besonders bei Gegenwart lealz, von Chloroform, Äther, Metallsalzen, ferner durch anhaltendes niner Lösung (Ramsden)<sup>3</sup>) und in gewissen Fällen, wie bei dem Über-Koagulierte Eiweiss-Fibrinogen in Fibrin (vergl. Kap. 6), durch Enzyme in den geronnenen ergeführt werden. Die Natur des bei der Gerinnung stattfindenden ist nicht sicher bekannt. Die geronnenen Eiweisskörper sind un-Vasser, Neutralsalzlösung und verdünnten Säuren, bezw. Alkalien bei Von weniger verdünnten Säuren oder Alkalien werden sie a der Wärme gelöst und in Albuminate umgewandelt.

alierte Eiweissstoffe scheinen aber auch in den tierischen Geweben Man findet wenigstens in vielen Organen, wie in der Leber und üsen, Eiweissstoffe, die weder in Wasser, verdünnten Salzlösungen erdünntem Alkali löslich sind und die erst unter Denaturierung von rem Alkali gelöst werden.

TMANN u. BÖMER, Chem. Zentralbl. 1898, I., S. 640; MÜLLER, Zeitschr. f. 1. 26; FRÄNKEL l. c., Zur Kenntnis etc.; SCHRÖTTER, Monatsheft f. Chem. 14 l. c.; SIEGFRIED l. c.

FOTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; HALLIBURTON u. COLLS Journ. of Pathol.

sh. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

Histone.

Histone sind basische Eiweissstoffe, die gewissermassen zwischen den viel stärker basischen Protaminen (s. unten) und den eigentlichen Eiweissstoffen stehen. Ihr Gehalt an Stickstoff wechselt von 16,5-19,8 p. c. und ist in einigen Fällen nicht höher als in anderen, namentlich pflanzlichen Eiweissstoffen. Dagegen sind sie nach Kossel und Kutscher und Lawrow reicher an basischem Stickstoff und insbesondere liefern sie mehr Arginin als andere Eiweisskörper. Kossel hat als erster eine besondere, stickstoffreiche Proteinsubstanz (aus den roten Blutkörperchen des Gänseblutes) isoliert, die von Ammoniak gefällt wird und wegen ihrer Ähnlichkeit in gewissen Hinsichten mit dem Pepton (im älteren Sinne) von ihm Histon genannt wurde. Dann hat man als Histone untereinander recht verschiedenartige Substanzen beschrieben, die man aus Nukleohiston (LILIENFELD), Hämoglobin (Globin nach SCHULZ) Spermatozoen von Makrele (Skombron von BANG), Kabeljau (Gadushiston nach Kossel und KUTSCHER), Quappe (Lotahiston, EHRSTRÖM) und Seeigel (Arbacin Mathews) gewonnen hat 1).

Die Histone haben in den Fällen, in welchen man sie darauf geprüft hat, als schwefelhaltig sich erwiesen. Sie geben die Biuretreaktion, aber regelmässig eine nur schwache MILLONsche Reaktion. Das von Kossel zuerst studierte salzfreie Lösung: 1. gerann nicht beim Sieden, 2. gab mit Ammoniak einen im Überschuss des Fällungsmittels unlöslichen Niederschlag, 3. gab mit Salpetersäure einen Niederschlag, der beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wieder zum Vorschein kam.

Diesen drei Reaktionen gegenüber zeigen die verschiedenen Histone ein ungleiches Verhalten, und diese Reaktionen sind also nicht für das Histon spezifisch, Dagegen scheinen alle Histone durch Alkaloidreagenzien bei neutraler Reaktion gefällt zu werden und sie rufen ferner in Eiweisslösungen Fällungen hervor. Diese zwei Reaktionen sind indessen ebenfalls nicht spezifisch für die Histone, denn die Protamine verhalten sich in derselben Weise. Von diesen letzteren unterscheiden sich jedoch die Histone durch einen viel geringeren Gehalt an Basenstickstoff wie auch wahrscheinlich immer durch einen Gehalt an saktionen Schwefel. Auch wahre Eiweissstoffe, wie das Edestan Osbornes 2), können indessen die obengenannten zwei Reaktionen geben, und es ist also nicht möglich, durch qualitative Reaktionen allein eine Substanz sicher als ein Histon zu charakterisieren. Auch der grosse Gehalt der Histone an basischem Stickstoff und an Arginin ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Das Histon liefert höchstens etwas mehr als 40 p. c. basischen Stickstoff; aber etwa dieselbe Menge, 39 p. c.,

der ver-shiedenen

<sup>1)</sup> Kossel, Zeitschr. f. physiol, Chem. 8 und Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Wissensch. zu Marburg 1897; Kossel u. Kutscher ebenda 1900 und Zeitschr, f. physiol. Chem. 81; LAWROW ebenda 28 und Ber. d. d. Chem. Ges. 84; LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; SCHULZ ebenda 24; BANG ebenda 27; EHRSTRÖM ebenda 32; MATHEWS ebenda 28.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie 88.

tt-N. liefert eine Heteroalbumose. Das Histon liefert höchstens 14 bis Arginin (Gadushiston) und das Lotahiston liefert nur 12 p. c. davon. Arginin als das letztere ist ein pflanzliches Globulin, das Edestin 1), 17 p. c. Arginin liefert. Bei hydrolytischer Spaltung geben die Histone Eiweisskörper und zum Unterschied von den Protaminen eine grosse Monoaminosauren. Abderhalden und Rona?) erhielten aus Thymus- Spaltung produkt zin 11,8, Alanin 3,46, Glykokoll 0,50, a-Prolin 1,46, Phenylalanin sin 5,20 und Glutaminsäure 0,53 p. c. Die Histone sind nach arscheinlich Zwischenglieder zwischen Protaminen und Eiweisskörpern bau der letzteren, und wenn dies der Fall ist, kann es kein Wunder inn man keine scharfen Unterschiede zwischen Histon und Eiweiss at und wehn man folglich keine klare und präzise Definition des iston geben kann.

n FLEROFF in der Thymusdrüse gefundene Parahiston liefert so wenig basischen s es offenbar nicht zu der Histongruppe gehört (KOSSEL und KUTSCHER<sup>8</sup>). mine. In naher Beziehung zu den Eiweisstoffen stehen die von antdeckten Protamine, welche von Kossel als die einfachsten Eiweissals Kerne der Proteinstoffe bezeichnet werden. Bisher hat man sie hsperma in Verbindung mit Nukleinsäure gefunden. Von den Ei-Protamin unterscheiden sie sich wesentlich dadurch, dass sie als Spaltungsuptsächlich Diaminosäuren, darunter immer reichlich Arginin, aber Monoaminosaure liefern. Sie sind stark basische Substanzen, reich f (gegen 30 p. c. oder mehr) und von hohem Molekulargewicht. MIESCHER 4) wurde das Protamin im Lachssperma entdeckt. EL und seine Schüler ähnliche Basen aus dem Sperma von Hering, le und anderen Fischen isoliert und näher studiert. Da alle diese Protamin identisch sind, benützt Kossel den Namen Protamine als Gruppenman nennt die verschiedenen Protamine je nach dem Ursprung Llupein, Skombrin, Sturin, Zyprinin, Zyklopterin usw. rozentische Zusammensetzung dieser Stoffe ist noch nicht endgültig Forden. Als wahrscheinliche Formeln hat man jedoch für das Sal- $N_{18}O_4$  (Miescher-Schmiedeberg) oder  $C_{80}H_{57}N_{17}O_6$  (Kossel und das Klupein C<sub>80</sub>H<sub>62</sub>N<sub>14</sub>O<sub>9</sub> und für das Sturin C<sub>86</sub>H<sub>69</sub>N<sub>19</sub>O<sub>7</sub> (Kossel) N<sub>17</sub>O<sub>9</sub> (Goto) angegeben. Beim Sieden mit verdünnter Mineral-

gl. Kossel, Ber. d. d. Chem. Ges. 84, S. 3236. behr. f. physiol. Chem. 41. moff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; Kossel u. Kutscher l. c. t die Protamine vergl. man: MIESCHER in den histochemischen und physiol-FR. MIESCHER, Leipzig 1897; PICCARD, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 16, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 87; Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. ischen Stoffe des Zellkernes) 25, S. 165 u. 190, 26, 40 u. 44, Sitzungsber. Beförd, der ges. Naturw. zu Marburg 1897 und Berl, klin Wochenschr. 190 men mit Mathews, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28 u. 25; mit Kutscher ebena ida 87: Kurajeff ebenda 82: Morkowin ebenda 28: Dakin ebenda 40, 41 u. 44.

saure wie auch bei der Trypsinverdauung liefern die Protamine zuerst peptonähnliche Substanzen, Protone, aus denen durch weitere Spaltung einfachere Produkte hervorgehen. Alle Protamine liefern Arginin, die vier Protamine Salmin, Klupein, Zyklopterin und Sturin bezw. 87,4, 82,2, 62,5 und 58,2 p. c. Das Sturin enthält ausserdem die beiden Hexonbasen Lysin 12 p. c. und Histidin 12,9 p. c. Das letztgenannte ist in keinem anderen Protamin gefunden worden. Von dem Karpfenprotamin, Zyprinin, kommen zwei verschiedene Modifikationen vor, nämlich  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zyprinin. Das Zyprinin  $\alpha$  liefert nur wenig Arginin, 4,9 p. c., zeichnet sich aber durch einen sehr hohen Gehalt an Lysin, 28,8% aus. Von dem Gesamtstickstoffe sind 30,3 p. c. in dem Lysin gebunden. Aus dem Salmin erhielten Kossel und Dakin als Spaltungsprodukte Arginin 87,4, Serin 7,8, Aminovaleriansäure 4,3 und a-Pyrrolidinkarbonsäure (a-Prolin) 11 p. c., und nach ihnen kann man in dem Salmin etwa 10 Moleküle Arginin, 2 Mol. Serin, 1 Mol. Aminovaleriansäure und 2 Mol. α-Prolin annehmen. Das Skombrin enthält nur Arginin, Alanin und a-Prolin. Folgende Zusammenstellung nach Kossel 1) gibt eine Übersicht über die Spaltungsprodukte der bisher untersuchten Protamine.

														Skom- brin	Salmin	Klupein	Sturin	Zyklop- terin	α-Zy- prinin	β-Zy- prinin
	Alanin Serin			•										+	0	+	+	?	?	?
	Aminova Leuzin						•	•	•	•				0	+	+	0	?	+	+
rotamine.	Arginin	•	:	•	•				•	•		•		+	+	+	+	+	+	+
	Lysin Histidin	:	:	:	•	•	:	•	•	:		:	j	0	0	0	+	0	0	<del> </del> 0
	a-Pyrrol Tyrosin							•		olin	) .			+	+	+	0	?	?	<b>9</b>
•	Tryptop			٠.		•	•				•	•		0	0	0	0	+	0	0

Die Lösungen dieser Basen in Wasser reagieren alkalisch und haben die Eigenschaft, mit ammoniakalischen Lösungen von Eiweiss oder primären Albumosen Niederschläge zu geben, die von Kossel als Histone aufgefasst werden. Die Salze mit Mineralsäuren sind in Wasser löslich aber in Alkohol und Äther unlöslich. Sie können durch Neutralsalze (NaCl) mehr oder weniger leicht ausgesalzen werden. Unter den Salzen der Protamine sind besonders wichtig das Sulfat, das Pikrat und das Platinchloriddoppelsalz, welche für die Darstellung der Protamine benutzt werden können. Die Protamine sind wie die Eiweissstoffe linksdrehend. Sie geben schr schön die Biuretprobe, aber, mit Ausnahme von Zyklopterin und β-Zyprinin, nicht die Millonsche Reaktion. Die Protaminsalze werden in neutraler und sogar schwach alkalischer Lösung durch phosphor-

Eigen-schaften

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 44.

65 Proteide.

s, pikrinsaures, chromsaures und ferrozyanwasserstoffsaures Alkali

arstellung der Protamine extrahiert man nach Kossel die mit Alkoktrahierten Spermaköpfe mit verdünnter Schwefelsäure (1—2 p. c.), fällt mit dem 4 fachen Volumen Alkohol. Das Sulfat kann durch Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol — wenn nötig Darstellung. gegangener Überführung in das Pikrat — gereinigt werden. Die haben findet man in den Arbeiten von Kossel. Zur Analyse eignet rs gut das Platindoppelsalz, welches man nach Goto durch Fällung alkoholischen Lösung des Protaminchlorhydrates mit Platinchloridt. MIESCHER fällte ebenfalls das Protamin als Platindoppelsalz.

### II. Proteide.

iesem, von Hoppe-Seyler eingeführten Namen werden hier Stoffe welche mehr zusammengesetzt als die eigentlichen Eiweissstoffe sind Proteide. iste organische Spaltungsprodukte einerseits Eiweissstoffe und andererwelche andere, nicht eiweissartige Stoffe, Farbstoffe, Kohlehydrate an u. a. liefern.

isher bekannten Proteide können auf drei Hauptgruppen verteilt ese Gruppen sind die Hämoglobine, die Glykoproteide und die ide. Von diesen dürften die Hämoglobine am passendsten in einem apitel (Kapitel 6 über das Blut) abgehandelt werden.

proteide nennt man diejenigen Proteide, welche bei ihrer Zersetzung Spaltungsprodukte Eiweiss einerseits und Kohlehydrate oder Derivate andererseits, aber keine Purinkörper liefern. Die Glykoproteide sind horfrei (Muzinsubstanzen, Chondroproteide und Hyalogene), teils proteide. altig (Phosphoglykoproteide).

10sphorfreien Glykoproteide können je nach der Natur des abspalthydratpaarlings auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich anzen und Chondroproteide. Die ersteren liefern bei hydrolytischer Phosphorfreie Glykoen Aminozucker, welcher, bis auf eine Ausnahme 1), bisher immer proteide. nin sich erwiesen hat. In den Chondroproteiden ist dagegen der verbundene Paarling eine Chondroitinschwefelsäure.

substanzen. Diese Stoffe enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickfel und Sauerstoff. Den Eiweissstoffen gegenüber sind sie ärmer an id in der Regel auch nicht unbedeutend ärmer an Kohlenstoff. Der somplex, dessen Natur vor allem durch die Untersuchungen von

<sup>1.</sup> SCHULZ u. DITTHORN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29. Wenn beide Kohlegleichzeitig in einem Stoffe gefunden werden, liegt wahrscheinlich kein ividuum, sondern ein Gemenge vor.

en, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

FR. MÜLLER 1) und seinen Schülern festgestellt worden ist, kommt, wie es scheint, in den Muzinsubstanzen als ein dem Chitosan verwandtes Polysaccharid vor, welches bei hydrolytischer Spaltung Glukosamin (Chitosamin) und, wenigstens in mehreren Fällen, auch Essigsäure gibt. Die Muzinsubstanzen können untereinander sehr verschiedenartig sein und dementsprechend unterscheidet man auch zwei Gruppen, die Muzine und die Mukoide.

Muzine und Mukoide.

Die echten Muzine sind dadurch charakterisiert, dass ihre natürlichen oder mit einer Spur Alkali dargestellten Lösungen schleimig fadenziehend sind und mit Essigsäure einen in einem Überschusse der Säure unlöslichen oder jedenfalls sehr schwer löslichen Niederschlag geben. Die Mukoide zeigen entweder diese physikalische Beschaffenheit nicht oder sie haben andere Löslichkeitsund Fällbarkeitsverhältnisse. Wie es Übergangsstufen zwischen verschiedenen Eiweissstoffen gibt, so gibt es auch solche zwischen echten Muzinen und Mukoiden, und eine scharfe Grenze zwischen diesen zwei Gruppen lässt sich nicht ziehen.

Glyko-proteide.

Ebensowenig lässt sich gegenwärtig eine scharfe Grenze zwischen Eiweissstoffen und Muzinen, bezw. Mukoiden ziehen, seitdem man aus mehreren Eiweissstoffen Kohlehydratkomplexe abgespalten hat, und da wenigstens die Eiweissstoffe des Eiklars unzweifelhafte Glykoproteide sind. Ob man diese Glykoproteide zu den Mukoiden rechnen oder als eine besondere Gruppe betrachten will, ist vorläufig ziemlich gleichgültig. Von komparativ chemischem Gesichtspunkte aus gehören sie unzweifelhaft der Mukoidgruppe an, welche in Eiern überhaupt reichlich vertreten ist.

Echte Muzine werden von den grossen Schleimdrüsen, von gewissen sogenannten Schleimhäuten wie auch von der Haut der Schnecken und anderer Tiere abgesondert Echtes Muzin kommt auch in dem Nabelstrange vor. Bisweilen, wie bei Schnecken und in der Hülle der Eier von Frosch (GIACOSA) und Barsch (HAMMARSTEN) 2), findet sich eine Muttersubstanz des Muzins, ein Muzinogen, welches von Alkalien in Muzin übergeführt werden kann. Mukoide Vorkommen Substanzen sind dagegen beispielsweise in einigen Zysten, in der Kornea, dem Glaskörper, dem Hühnereiweiss und in gewissen Aszitesflüssigkeiten gefunden worden. Das sogenaunte Schnenmuzin, welches nach neueren Untersuchungen von LEVENE, CUTTER und GIES 3) Chondroitinschwefelsäure oder eine verwandte Substanz enthält, kann nicht mehr zu den Muzinen, sondern muss wie das Chondromukoid und das Osseomukoid zu den Chondroproteiden gerechnet werden. Da die Muzinfrage noch nicht hinreichend studiert ist, können gegenwärtig keine ganz sicheren Angaben über das Vorkommen der Muzine und der Mukoide

substanzen

<sup>1)</sup> Vergl. FR. MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie 42, wo man auch die einschlägige Literatur findet, und ferner L. Langstein, Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss, Ergebnisse der Physiologie 1, Abt. 1,

<sup>2)</sup> GIACOSA, Zeitschr, f. physiol, Chem. 7. HAMMARSTEN, PELÜGERS Arch. 36 und Skand, Arch. f. Physiol. 17.

<sup>3)</sup> LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; CUTTER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. 6.

irden, und zwar um so weniger, als unzweifelhaft in gewissen Fällen lartige Substanzen als Muzine beschrieben worden sind.

)hte Muzine. Bisher sind nur wenige Muzine in, wie es scheint, ch die verwendeten Reagenzien nicht verändertem Zustande erhalten lie Elementaranalysen dieser Muzine haben folgende Zahlen gegeben.

C н N 48,26 6,91 1,4 (FR. MÜLLER) mhautmuzin (der Luftwege) 10,7 0,84 (HAMMARSTEN 1) xillarismuzin 48,84 6,80 12,32 6,84 13,65 1,75 (HAMMARSTEN 1) **ik**enmuzin 50,32 **la**muzin 6,53 13,01 1,34 (v. Holst<sup>3</sup>) 51,05

Zusammensetzung.

tlem Schleimhautmuzin erhielt MÜLLER 35 p. c. und aus dem Subuzin 23,5 p. c. Glukosamin.

ler Einwirkung von gespannten Wasserdämpfen soll angeblich aus 1 ein Kohlehydrat, tierisches Gummi (LANDWEHR), sich abspalten, be, die indessen von anderen Forschern wie Verf., Folin und 18) nicht bestätigt worden ist. Statt eines stickstofffreien Gummis imlich immer ein stickstoffhaltiges Kohlehydratderivat erhalten.

Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man aus dem Muzin nat und albumoseähnliche Stoffe nebst reduzierender Substanz, die icht freies Glukosamin ist (STEUDEL)4). Durch Einwirkung von auren auf Muzine oder Mukoide (Otori) 5) hat man mehrere Spal- Spaltungstte der Eiweissstoffe, wie Leuzin, Tyrosin, Glykokoll, Glutaminsäure, Guanidin, Arginin, Lysin und Huminsubstanzen, und ferner Spalkte der Kohlehydratgruppe, wie Lävulinsäure, erhalten. Von sehr Alkalien, wie von Kalkwasser, werden gewisse Muzine, wie das rismuzin, leicht, andere wiederum, wie das sog. Sehnenmuzin, nicht Lässt man eine stärkere Alkalilauge, wie z. B. von 5 p. c. KOH, so erhält man aus dem Submaxillarismuzin Alkalialbuminat, albumosenähnliche Stoffe und eine oder mehrere stark reduzierende und sauer Substanzen.

ler peptischen Verdauung entstehen Albumosen und peptonähnliche noch die Kohlehydratgruppe enthalten. Bei der tryptischen Verrden auch einfachere Spaltungsprodukte wie Leuzin, Tyrosin und gebildet (Posner und Gies) 6). Das Glukosamin wird, soweit be-produkte. t durch proteolytische Enzyme, sondern erst bei mehr tiefgreifender

<sup>.</sup> MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie 42; HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 Arch. 36.

techr, f. physiol, Chem. 48.

NDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8 u. 9, auch PFLUGERS Arch. 89 u. 40; thr. f. physiol. Chem. 28; FR. MULLER, Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd, d. rwiss. zu Marburg 1896.

tachr. f. physiol. Chem. 34.

mda 42 u. 43.

er. Journ. of Physiol, 11.

Hydrolyse durch Säuren abgespaltet, was gegen die Annahme einer glykosidartigen Bindung der Glukosamingruppe in dem Proteidmoleküle spricht (NEU-, BERG und MILCHNER) 1).

In der einen oder anderen Hinsicht können die verschiedenen Muzine etwas verschieden sich verhalten, So sind z. B. Schnecken- und Sputummuzin in verdünnter Salzsäure von 1-2 p. m. unlöslich, während das Muzin der Submaxillardrüse und des Nabelstranges darin löslich sind. Das eine Muzin wird von Essigsäure flockig, das andere dagegen als mehr oder weniger faserige, zähe Massen gefällt. Abgesehen hiervon sind sämtlichen Muzinen jedoch gewisse Reaktionon gemeinsam.

In trockenem Zustande stellt das Muzin ein weisses oder gelblich-graues Pulver dar. Feucht dagegen erhält man es als Flöckchen oder gelblich-weisse, zähe Klumpen oder Massen. Die Muzine reagieren sauer. Sie geben die Farbenreaktionen der Eiweissstoffe. In Wasser sind sie nicht löslich, können aber mit Wasser und möglichst wenig Alkali neutral reagierende Lösungen geben. Eine solche Lösung gerinnt beim Sieden nicht; bei Zimmertemperatur gibt sie mit Essigsäure einen im Überschusse des Fällungsmittels fast unlöslichen Niederschlag. Setzt man einer Muzinlösung 5-10 p. c. NaCl zu, so kann sie dann mit Essigsäure vorsichtig angesäuert werden, ohne einen Niederschlag zu geben. Eine solche angesäuerte Lösung wird von Gerbsäure reichlich gefällt; mit Ferrozyankalium gibt sie keinen Niederschlag, kann aber bei genügender Konzentration davon dickflüssig oder zähe werden. Eine neutrale Lösung von Muzinalkali wird von Alkohol bei Gegenwart von Neutralsalz gefällt; sie gibt auch mit mehreren Metallsalzen Niederschläge. Wird das Muzin mit verdünnter Salzsäure von etwa 2 p. c. im Wasserbade erwärmt, so wird die Flüssigkeit allmählich gelbbraun oder schwarzbraun und reduziert dann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit.

Eigen-schaften der Muzine.

Das in grösseren Mengen am leichtesten zu erhaltende Muzin, das Submaxillarismuzin, kann auf folgende Weise rein erhalten werden. Das von Formelementen freie, möglichst wenig (von Blutfarbstoff) gefärbte, filtrierte Wasserextrakt der Drüse versetzt man mit so viel Salzsäure von 25 p. c., dass die Flüssigkeit 1,5 p. m. HCl enthält. Bei Zusatz von der Säure wird das Muzin dabei sogleich gefällt, löst sich aber beim Umrühren wieder auf. Wird diese saure Flüssigkeit unmittelbar darauf mit 2-3 Vol. Wasser verdünnt, so scheidet sich das Muzin aus und kann durch neues Auflösen in Säure von 1,5 p. m., Ausfällung mit Wasser und Auswaschen damit gereinigt werden. der Muzine, Auf dieselbe Weise kann man auch das Muzin des Nabelstranges darstellen. Sonst werden die Muzine im allgemeinen durch Ausfällung mit Essigsäure, wiederholtes Auflösen in verdünntem Kalkwasser oder Alkali und Fällung mit Essigsäure dargestellt. Zuletzt werden sie mit Alkohol und Äther behandelt. Für die Darstellung des Sputummuzins war ein viel umständlicheres Verfahren notwendig (FR. MÜLLER).

<sup>1)</sup> Berlin, Klin, Wochensehr, 1904

isfällung mit Essigsäure ist, wie Verf. 1) gezeigt hat, zur Darstellung des Subins nicht geeignet, weil von der Säure eine andere Eiweisssubstanz mit ausgefällt bei Anwendung der oben beschriebenen Salzsäuremethode in Lösung bleibt. ES 2) haben durch besondere Versuche die Fähigkeit der Muzine Eiweiss ausgt und damit die gewöhnliche Methode mit Essigsäurefällung verdächtig gemacht.

koide oder Muzinoide. Zu dieser Gruppe muss man bis auf diejenigen phosphorfreien Glykoproteide rechnen, die weder echte 1 Chondroproteide sind, wenn sie auch untereinander ein so veres Verhalten zeigen, dass man recht wohl mehrere Untergruppen den unterscheiden könnte. Zu den Mukoiden gehören z. B. das ızin und das diesem verwandte Kolloid, das Ovomukoid und e, die ihrer Verschiedenartigkeit wegen am besten je für sich gelen betreffenden Kapiteln abgehandelt werden.

gene. Mit diesem Namen hat KRUKENBERG 3) eine Menge verschiedenartiger et, welche durch folgendes charakterisiert sein sollen. Durch Einwirkung von 1 sie - unter Abspaltung von Schwefel und etwas Stickstoff - in lösliche, von enannte, stickstoffhaltige Produkte sich umsetzen, welche bei weiterer Zersetzung lrate liefern sollen. Innerhalb dieser Gruppe können also sehr verschiedenartige atz finden. Einige dieser Hyalogene scheinen unzweiselhaft Glykoproteide zu Hyalogene. the verhalten sich das Neossin 1) in den essbaren chinesischen Schwalbennestern, ne 5) der Descemetschen Haut und des Linsenkapsels und das Spirographin 6 aphishullen. Andere dagegen, wie das Hyalin?) der Echinococcusblasen, das den Wohnröhren von Onuphis tubicola, scheinen keine Proteide zu sein. Zu en können auch das sogenannte Muzin der Holothurien<sup>9</sup>), das Chondrosin<sup>10</sup>) wämme u. a. gerechnet werden. Da die verschiedenen, von KRUKENBERG als eichneten Stoffe sehr verschiedenartig sind, dürfte es von wenig Nutzen sein, sie deren Gruppe zusammen zu führen.

ondroproteide sind solche Glykoproteide, die als nächste Spaltungsweiss und eine kohlehydrathaltige Ätherschwefelsäure, die Chonwefelsäure liefern. Als Repräsentant dieser Gruppe ist in erster anen das im Knorpel vorkommende Chondromukoid. Zu der-Chondrope gehört ferner, wie es scheint, das unter pathologischen Verhältstende Amyloid. Wegen der eiweissfällenden Fähigkeit der Chonelsäure können auch unter Umständen aus dem Harne Verbindieser Säure mit Eiweiss, die ebenfalls als Chondroproteide aufzuausgefällt werden.

```
chr. f. physiol. Chem. 12.
```

r. Journ. of Physiol. 11.

L. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1883 u. Zeitschr. f. Biologie. 22. KENBERG, Zeitschr. f. Biologie. 22.

H. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

KENBERG, Würzburg, Verhandl. 1883 und Zeitschr. f. Biologie. 22.

AUCKE, VIRCHOWS Arch. 19, vergl. auch KRUKENBERG, Vergleichende physiol. u. 2. 1881.

MIEDEBERG, Mitt. aus d. zool. Stat. zu Neapel. 8. 1882. Zit. nach HOPPEib., 6. Aufl., S. 153.

BER, PFLÜGERS Arch. 3.

KENBERG, Zeitschr. f. Biologie. 22.

Chondro-

Das Chondromukoid, das sogen. Sehnenmuzin und das Osseomukoid haben ihr grösstes Interesse als Bestandteile des Knorpels, des Bindegewebes und der Knochen und aus dem Grunde sollen sowohl diese Stoffe wie ihr Spaltungsprodukt, die Chondroitinschwefelsäure, in einem folgenden Kapitel (10) abgehandelt werden. Dagegen dürfte das Amyloid, welches bisher immer mit den Proteinsubstanzen zusammen beschrieben wurde, hier passend seinen Platz finden.

Amyloid hat Virchow eine unter pathologischen Verhältnissen in inneren Organen, wie Milz, Leber und Nieren als Infiltrationen und auf serösen Membranen als konzentrisch geschichtete Körnchen auftretende Proteinsubstanz genannt. Vielleicht kommt es auch als Bestandteil einiger Prostatasteine vor. Das in der Arterienwandung physiologisch vorkommende Chondroproteid ist allerdings, wie Krawkow zeigte, der echten Amyloidsubstanz verwandt, aber, wie Neuberg 1) gezeigt hat, mit ihr nicht identisch.

Die von Krawkow und Neuberg dargestellten und analysierten Amyloidpräparate hatten ziemlich dieselbe Zusammensetzung: C 49,0-50,1; H 7-7,2; N 14-14,1 und S 1,8-2,8 p. c. Das Aortaamyloid von Mensch und Pferd enthielt bezw. C 49,6 und 50,5; H 7,2; N 14,4 und 13,8; S 2,3 und 2,5 p. c. Das Aortaamyloid unterscheidet sich nach Neurerg von dem Milz- und Leberamyloid durch eine andersartige Verteilung des Stickstoffes, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht.

 Moneamino-N.
 Diamino-N
 Amid-N

 Leberamyloid
 43,2
 51,2
 4,9

 Milzamyloid
 30,6
 57,0
 11,2

 Aortaamyloid
 54,9
 36,0
 8,8

Aus dem Leberamyloid erhielt Neuberg Glykokoll 0,8; Leuzin 22,2; Glutaminsäure 3,8; Tyrosin 4,0; a-Prolin 3,1; Arginin 13,9 und Lysin 11,6 p. c.

Das Amyloid spaltet sich durch Alkalieinwirkung in Eiweiss und Chondroitinschwefelsäure (vergl. Kap. 10) und soll dementsprechend nach Krawkow eine feste, vielleicht esterartige Verbindung von dieser Säure mit Eiweiss sein. Dieses Eiweiss ist, wie aus den Untersuchungen Neubergs hervorgeht, basischer Natur und am meisten den Histonen vergleichbar. Nach ihm ist das Amyloid ein Umwandlungsprodukt des Eiweisses, ebenso wie die Protamine, und der Unterschied zwischen Leber-, Milz- und Aortaamyloid bezeichnet verschiedene Phasen dieser Umwandlung.

Das Amyloid ist eine amorphe, weisse, in Wasser, Alkohol, Äther, verdünnter Salzsäure und Essigsäure unlösliche Substanz. Von konzentrierter Salzsäure oder Alkalilauge wird das Amyloid gelöst und gleichzeitig zersetzt. Beim Sieden mit verdünnter Salzsäure liefert es Schwefelsäure und reduzierende Substanz. Vom Magensafte wird es nach Krawkow, in Übereinstimmung mit den meisten älteren Angaben, nicht gelöst. Es wird aber dabei derart verändert, dass es in verdünntem Ammoniak löslich wird, während das genuine, typische

Zusammenaetzung.

Natur des Amyloids.

Krawkow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 40, we man such die ältere Literatur findet; Neuberg, Verhandl. d. deutsch. Pathol. Gesellsch. 1904.

rin unlöslich ist. Nach Neuberg wird dagegen das Amyloid (der thl von Pepsin wie von Trypsin verdaut, wenn auch langsamer als es wird auch bei der Autolyse zerlegt, so dass eine Resorption im denkbar ist. Das Amyloid gibt die Xanthoproteinsäurereaktion und nen von Millon und Adamkiewicz. Eine wichtige Eigenschaft des und Reaktionen. t sein Verhalten gewissen Farbstoffen gegenüber. Es wird also von n oder schmutzig violett, von Jod und Schwefelsäure violett oder edmethylanilin rot — besonders nach Zusatz von Essigsäure — und run rot gefärbt. Von diesen Farbenreaktionen sind diejenigen mit offen die wichtigsten. Die Reaktion mit Jod tritt weniger konstant sehr von der physikalischen Beschaffenheit des Amyloids abhängig. eaktionen hängen von dem Chondroitinschwefelsäurekomponenten ab. barstellung des Amyloids geschieht nach Modrzejewski und Krawalgender Weise. Die fein zerriebene Organmasse wird erst mit Wasser mit schwacher Ammoniaklösung erschöpft, wobei das Amyloid rückbleibt, während freie oder salzartig gebundene Chondroitin-Darstellung e nebst anderen Substanzen in Lösung geht. Der mit Wasser ne Rückstand wird dann mehrere Tage bei 38°C der Pepsinverresetzt. Den Verdauungsrückstand löst man nach dem Auswaschen re und Wasser in verdünntem Ammoniak, filtriert, fällt mit verzsäure wieder ans, löst nötigenfalls noch einmal in Ammoniak, fällt 1 Male mit Salzsäure, wäscht mit Wasser aus, löst den Niederschlag ser, wobei die Nukleine ungelöst zurückbleiben, fällt das Barytfiltrat re und wäscht dann mit Wasser, Alkohol und Äther aus.

Amyloids.

hoglykoproteide. Diese Gruppe umfasst die phosphorhaltigen Glykoproteide. als Spaltungsprodukte keine Xanthinstoffe (Nukleinbasen). Sie sind also keine e und dürfen dementsprechend weder mit den Glykonukleoproteiden (Nukleo-)) zu einer Gruppe zusammengeführt, noch mit ihnen verwechselt werden. Bei dauung konnen sie wie einige Nukleoalbumine ein Pseudonuklein liefern, unteraber von den Nukleoalbuminen dadurch, dass sie beim Sieden mit verdünnter iduzierende Substanz geben. Von den Glykonukleoproteiden unterscheiden sie dass sie, wie oben bemerkt, keine Xanthinstoffe (Nukleinbasen) liefern.

Phospho-

A bisher nur zwei phosphorhaltige Glykoproteide bekannt, in erster Linie das in vorkommende, von WALTER 2) näher studierte Ichthulin, welches eine Zeitlang in aufgefasst wurde. Das Ichthulin hat die Zusammensetzung C 53,52; H 7,71; Ichthulin. 1,41; P 0,43; Fe 0,10 p. c. Den Löslichkeitsverhältnissen nach ähnelt es einem ss dem Pseudonuklein des Ichthulins stellte WALTER eine reduzierende Substanz Phenylhydrazin eine gut kristallisierende Verbindung gab.

ideres Phosphoglykoproteid ist das vom Verf. 3) aus der Eiweissdrüse von Helix arte Helicoproteid. Es hat die Zusammensetzung C 46,99; H 6,78; N 6,08; 17 p. c. Durch Alkalieinwirkung kann ein gummiähnliches, links drehendes Kohleshes Sinistrin abgespalten werden. Beim Sieden mit einer Saure liefert es eine reduzierende Substanz.

Helicoproteid.

beer Gruppe gehört wahrscheinlich auch ein von Schulz und Dittder Eiweissdrüse des Frosches gefundenes Proteid, welches nicht , sondern Galaktosamin gibt.

DRZEJEWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1; KRAWKOW l. c. schr. f. physiol, Chem. 15. mmarsten, Pflügers Arch. 36. tschr. 1. physiol. Chem. 29.

Nukleoproteide. Mit diesem Namen hat man zu bezeichnen diejenigen Proteide, die bei der Pepsinverdauung echtes Nuklein (vergl. Kap. 5 über die Zelle) und beim Behandeln mit verdünnter Alkalilauge als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss und Nukleinsäure geben.

Die Nukleoproteide scheinen in dem Tierkörper weit verbreitet zu sein. Sie kommen hauptsächlich in den Zellkernen, wie es scheint aber auch oft in dem Protoplasma der Zellen vor. Durch den Zerfall der Zellen können sie in die tierischen Flüssigkeiten übergehen und man hat auch Nukleoproteide in dem Blutserum und anderen Flüssigkeiten gefunden.

Die Nukleoproteide können aufgefasst werden als Verbindungen von einem Eiweisskörper mit einer Seitengruppe, welche von Kossel als prosthetische Gruppe bezeichnet wird. Diese Seitenkette, welche den Phosphor enthält, kann durch Alkalieinwirkung als Nukleinsäure (vergl. Kap. 5) abgespalten werden. Da es nun mehrere Nukleinsäuren gibt, muss es folglich je nach der Art der mit dem Eiweiss verbundenen Nukleinsäure auch mehrere verschiedenartige Nukleoproteide geben. Einige Nukleinsäuren enthalten einen leicht abspaltbaren Zucker (Pentose oder Hexose), andere dagegen nicht. Im ersteren Falle erhält man aus dem entsprechenden Nukleoproteide durch Sieden mit verdünnter Mineralsäure einen reduzierenden Zucker, was in letzterem Falle nicht gelingt. Diesem verschieden Verhalten entsprechend kann man auch als eine besondere Untergruppe der Nukleoproteide die Glykonukleoproteide oder Nukleoglykoproteide abtrennen. Derartige Glykonukleoproteide, namentlich solche, welche Pentose enthalten, kommen in den Hefezellen und weit verbreitet im Tierkörper vor (Blumenthal, Grund) 1).

Die nativen Nukleoproteide haben einen wechselnden, meistens nicht sehr hohen Gehalt an Phosphor, der in den von Hallburton<sup>2</sup>) untersuchten Nukleoproteiden zwischen 0,5 und 1,6 p. c. schwankte. Durch Erhitzen seiner Lösung wie durch Einwirkung von verdünnten Säuren findet eine Denaturierung des Proteides statt und hierbei entstehen eiweissarmere aber phosphorreichere Nukleoproteide von stärker saurem Charakter. Die nativen Nukleoproteide sind in Wasser nicht lösliche schwache Säuren, deren in Wasser lösliche Alkaliverbindungen, soweit sie bisher untersucht sind, beim Erhitzen der Lösung unter Abspaltung von geronnenem Eiweiss und in Lösung bleibendem, phosphorreicherem Nukleoproteid sich spalten. Bei der Pepsinverdauung liefern sie sogenanntes echtes Nuklein, welches ebenfalls ein eiweissärmeres Nukleoproteid ist. Aus der Verbindung mit Alkali kann das Proteid mit Essigsäure ausgefällt werden und der Niederschlag löst sich mehr oder weniger schwer, bisweilen fast gar nicht in einem Überschuss der Säure. Hierdurch kann eine Verwechselung mit Nukleoalbuminen und auch mit Muzinsubstanzen geschehen. Diese Verwechselung

Eigenschuften

Nukleu-

proteide

BLEMENTHAL, Berlin, klin, Wochenschr, 1897 und Zeitschr, f. klin, Med. 34; GRUND,
 Zeitschr, f. physiol, Chem. 35. Vergl, auch BENDIX u, EBSTEIN, Zeitschr, f. allgem, Physiol. 2.

<sup>2)</sup> Journ, of Physiol, 18.

ļ

nan in der Weise, dass man einige Zeit mit verdünnter Schwefel-; die siedend heisse Flüssigkeit mit Barythydrat beinahe neutralisiert, asch siedend heiss filtriert und das Filtrat nach dem im Kap. 5 an-Verfahren mit Kupfersulfat und Bisulfit auf Purinkörper prüft. ntstehender Niederschlag wird nach dem dort angegebenen Verfahren sucht. Die Nukleoproteide geben die Farbenreaktionen des Eiweisses, soweit man sie bisher untersucht hat, nicht links-, sondern rechts-AMGEE und Jones) 1).

Eigenschaften der verschiedenen Nukleoproteide sollen in den betreffen-In näher besprochen werden.

#### III. Albumoide oder Albuminoide.

r diesem Namen fasst man als eine besondere Hauptgruppe alle dieteinstoffe zusammen, welche nicht gut irgend einer der obigen zwei zen zugerechnet werden können, obgleich sie untereinander wesentlich sind und in chemischer Hinsicht keine durchgreifenden Unterschiede gentlichen Eiweissstoffen zeigen. Die meisten und wichtigsten der pe angehörenden Stoffe sind wichtige Bestandteile des tierischen Geder tierischen Hautgebilde. Sie kommen im allgemeinen in ungetande im Organismus vor und sie sind in den meisten Fällen durch Resistenz gegen die eiweisslösenden Reagenzien oder gegen chemische n allgemeinen ausgezeichnet.

Albu**mi**noide.

Keratin hat man den Hauptbestandteil der Horn-Keratingruppe. : Epidermis, der Haare, Wolle, Nägel, Hufe, Hörner, Federn, des Keratin findet sich auch als Neurokeratin (KÜHNE) usw. genannt. und Nerven. Die Schalenhaut des Hühnereies scheint aus einem bestehen und nach NEUMEISTER<sup>2</sup>) gehört die organische Grundsub-Eierschalen verschiedener Wirbeltiere in den meisten Fällen der mpe an.

es scheint, gibt es mehrere Keratine, welche eine Gruppe von Stoffen eser Umstand, wie auch die Schwierigkeit, das Keratin aus den Geeinem Zustande ohne teilweise Zersetzung zu isolieren, dürfte eine Keratine. Erklärung für die Schwankungen der gefundenen elementären Zuung abgeben. Es werden hier als Beispiele die Analysen einiger en Gewebe und Keratine angeführt 3).

TMEISTERS Beiträge 4.

HNR u. EWALD, Verhandl. d. naturhist. med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1, B u CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie 26, NEUMEISTER ebenda 31.

LAAR, Annal. d. Chem. u. Pharm. 45; MULDER, Versuch einer allgem. physiol. schweig 1844-51; KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie 26; HORBACZEWSKI, vergl. I LADENBURGS Handwörterbuch d. Chem. 8; LINDVALL, MALYS Jahresber. 1881.

	C	Н	N	8	0	
Menschenhaare .	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85	(V. LAAR)
Någel	51,00	6,94	17,51	2,80	21,85	(MULDER.)
Neurokeratin .	56,11-58,45	7,26 - 8,02	11,46-14,32	1,63-2,24	-	(KÜHNE.)
Horn (Mittelzahl)	50,86	6,94	_	3,20	_	(HORBACZEWSKI.)
Schildpatt	54,89	6,58	16,77	2.22	19,56	(MULDER.)
Schalenhaut	49,78	6,94	16,43	4,25	22,90	(LINDVALL,)

Der Schwefel, über dessen Menge in verschiedenen Keratinsubstanzen Bestimmungen von P. Mohr<sup>1</sup>) vorliegen, ist wenigstens zum allergrössten Teil locker gebunden und seine Hauptmasse tritt bei Einwirkung von Alkalien (als Schwefelalkali), ein Teil sogar beim Sieden mit Wasser aus. Es können auch Kämme von Blei nach längerem Benutzen durch Einwirkung von dem Schwefe der Haare schwarz gefärbt werden. Beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 150° C oder höhere Temperatur löst sich das Keratin unter Freiwerden von Schwefelwasserstoff oder Merkaptan (BAUER) und die Lösung enthält albumoseähnliche Substanzen (KRUKENBERG), von BAUER<sup>2</sup>) "Atmidkeratin" und "Atmidkeratose" genannt. In Alkalien kann das Keratin, besonders in der Wärme, gelöst werden und es entstehen dabei nebst Schwefelalkali ebenfalls Albumosesubstanzen.

Ausser den schon früher aus Hornsubstanzen isolierten Spaltungsprodukten, Leuzin, Tyrosin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin und Lysin, haben FISCHER und DÖRPINGHAUS<sup>3</sup>) als neue: Glykokoll, Alanin, α-Aminoisovaleriansäure, a-Prolin, Serin, Phenylalanin und Pyrrolidonkarbonsäure (sekundär aus Glutaminsäure entstanden) erhalten. Als schwefelhaltiges Spaltungsprodukt glaubte Emmerling Zystin gefunden zu haben, aber erst K. Mörner ) ist es gelungen, das unzweifelhafte und reichliche Vorkommen dieses Spaltungsproduktes ganz sicher zu beweisen. Mörner erhielt aus Rinderhorn, Menschenhaaren und Schalenhaut des Hühnereies bezw. 6,8; 13,92 und 7,62 p. c. Zystin, auf Trockensubstanz berechnet. Aus der Menge des durch Alkali abspaltbaren Schwefels schliesst er, dass wenigstens in Rinderhorn und Menschenhauren aller Schwefel als Zystin vorkommen kann. In dem Keratin der Nattereier konnte Galimard<sup>5</sup>) das Zystin nur qualitativ nachweisen. Suter, Mörner und Friedmann 6) haben als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen a-Thiomilchsäure erhalten. Der letztere konnte auch unter den Spaltungsprodukten der Wolle Thioglykolsäure wahrscheinlich machen.

In dem Tierreiche kommen Stoffe vor, die gewissermassen Zwischenstufen zwischen koaguliertem Eiweiss und Keratin darstellen. Ein solcher Stoff ist

Keratinsubstanzen

Schwefel

Spaltungsprodukte.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

<sup>2)</sup> KRUKENBERG, Unters. über d. chem. Bau d. Eiweisskürper. Sitzungsber. der Jenaischen Gesellsch. f. Med. u. Naturwissensch. 1886; BAUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 36, wo man auch die ältere Literatur findet.

<sup>4)</sup> MÖRNER ebenda 34 u. 42; EMMERLING, Ref. in Chemiker-Zeitg. Nr. 80, 1894.

<sup>5)</sup> GALIMARD, Chem. Zentralbl, II. 1905.

<sup>6)</sup> SUTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; MÖRNER, ebenda 42; FRIEDMANN, HOF-MEISTERS Beiträge 2.

TH. MÖRNER<sup>1</sup>) in dem Trachealknorpel nachgewiesene Albumoid, netzförmiges Balkengewebe darstellt. Durch ihren Gehalt an blei. em Schwefel und ihre Löslichkeitsverhältnisse steht diese Substanz nen nahe, während sie durch Löslichkeit in Magensaft dem Eiweiss Eine andere, noch mehr keratinähnliche Substanz ist die, welche Substanzen. hicht in dem Muskelmagen der Vögel bildet. Diese Substanz ist EDENIUS 2) unlöslich in Magensaft und Pankreassaft und verhält sich und ganzen wie Keratin. Sie enthält aber nur 1 p. c. Schwefel bi ihrer Zersetzung neben viel Leuzin nur äusserst wenig Tyrosin. Keratin ist amorph oder hat die Form der zu seiner Darstellung Bewebe. Beim Erhitzen wird es zersetzt und entwickelt einen Geverbranntem Horn. In Wasser, Alkohol oder Åther ist es unlöslich. Ebenso löst es schaffen des zen mit Wasser auf 150-200° C wird es gelöst. ilich in Alkalilauge, besonders beim Erwärmen. Von künstlichem oder von Trypsinlösung wird es nicht gelöst. Das Keratin gibt proteinsäurereaktion wie auch die MILLONsche Reaktion (wenn auch ganz typisch).

Keratins.

Darstellung des Keratins behandelt man die fein zerteilten Hornt mit siedendem Wasser, dann nacheinander mit verdünnter Säure, wasserstoffsäure und alkalischer Trypsinlösung und zuletzt mit Wasser, id Åther.

Darstellung Keratins.

tin kommt in dem Bindegewebe höherer Tiere, bisweilen in so reichre vor, dass es ein besonderes Gewebe bildet. Am reichlichsten findet dem Nackenbande (Ligamentum nuchae).

Elastin.

Elastin ist früher allgemein als eine schwefelfreie Substanz betrachtet ach den Untersuchungen von Chittenden und Hart war es indessen nicht das Elastin etwas Schwefel enthält, welcher bei der Reindarfolge der Alkalieinwirkung austritt. H. Schwarz hat in der Tat anderen Methode aus der Aorta ein schwefelhaltiges Elastin darseen Schwefel durch Alkalieinwirkung ohne Änderung der Eigens Elastins entfernt werden konnte, und in der jüngsten Zeit haben HEDIN und BERGH, RICHARDS und GIES<sup>3</sup>) das Elastin schwefelhaltig Die Analysen von Elastin (1. und 2. aus Lig. nuchae, 3. aus Aorta) ande Zahlen ergeben, die untereinander gute Übereinstimmung zeigen.

$\mathbf{c}$	H	N	S	0	
54,32	6,99	16,75	-	21,94	(HORBACZEWSKI4)
54,24	7,27	16,70	_	21,79	(CHITTENDEN U. HART)
53,96	7,03	16,67	0,38	_	(H. SCHWARZ).

Zusamme setzung.

rgl. MALYS Jahresber. 18. and, Arch, f. Physiol. 8.

ETTENDEN u. HART, Zeitschr. f. Biolog. 25; SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem anda 23; Bergh ebenda 25; Hedin ebenda; Richards und Gies, Amer. Journ.

BBACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6.

Zoja fand in dem Elastin 0,276 p. c. Schwefel und 16,96 p. c. Stickstoff. HEDIN und BERGH fanden in dem Aortnelastin, je nachdem es nach der Methode von Horbaczewski oder Schwarz dargestellt worden, etwas abweichende Werte für den Stickstoffgehalt, nämlich beziehungsweise 15,44 und 14,67 p. c. Der Gehalt an Schwefel war 0,55 bezw. 0,66 p. c. RICHARDS und GIES fanden in dem Elastin 0,14 p. c. Schwefel und 16,87 p. c. Stickstoff.

Als hydrolytische Spaltungsprodukte des Elastins hatte man früher reichlich Leuzin, aber nur sehr wenig Tyrosin, etwas Glykokoll und vielleicht Aminovaleriansäure, aber keine Asparagin- oder Glutaminsäure erhalten. ABDERHALDEN und Schittenhelm 1) erhielten: Glykokoll 25,75; Leuzin 21,38; Alanin 6,58; Phenylalanin 3,89; α-Prolin 1,74; Glutaminsäure 0,76 und Aminovaleriansäure 1,0 p. c. Die Hexonbasen hat man erhalten, aber in so geringer Menge, dass der Basenstickstoff nur 3,34 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt (RICHARDS und Gres). Dieser Umstand und der sehr niedrige Schwefelgehalt machen es fraglich, ob das Elastin ein einheitlicher Stoff ist.

Bei der Fäulnis durch anaërobe Mikroorganismen fand Zoja als Zersetzungsprodukte Kohlensäure, Wasserstoff, Sumpfgas, Merkaptan, Buttersäure, Valeriansäure, Ammoniak und mit Wahrscheinlichkeit auch Phenylpropionsäure und aromatische Oxysäuren. Indol und Skatol hat man bei der Fäulnis nicht gefunden<sup>2</sup>) während Schwarz dagegen aus dem Aortaelastin durch Schmelzen mit Kali, Indol, Skatol, Benzol und Phenole erhielt. Beim Erhitzen mit Wasser in geschlossenen Gefässen, beim Sieden mit verdünnter Säure oder bei der Einwirkung von proteolytischen Enzymen löst sich das Elastin und spaltet sich in zwei Hauptprodukte, von Horbaczewski Hemielastin und Elastinpepton genannt. Nach CHITTENDEN und HART entsprechen diese Produkte zwei Albumosen, von ihnen als Proto- bezw. Deuteroelastose bezeichnet. Die erstere ist in kaltem Wasser löslich und scheidet sich beim Erwärmen aus, ihre Lösung wird von Mineralsäuren wie auch von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt. Die wässerige Lösung der letzteren wird beim Erwärmen nicht getrübt und wird von den obengenannten Reagenzien nicht gefällt. Nach Richards und GIES werden Elastosen, namentlich Proto-Elastosen, und echtes Pepton, letzteres nur in geringer Menge, gebildet.

Das reine Elastin ist trocken ein gelblich-weisses Pulver; in feuchtem Zustande wird es als gelblich-weisse Fasern oder Häute erhalten. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol oder Äther und zeigt eine grosse Resistenz gegen die Einachaften des wirkung chemischer Agenzien. Von starker Alkalilauge wird es bei Zimmertemperatur nicht und im Sieden nur langsam gelöst. Von kalter konzentrierter Schwefelsäure wird es sehr langsam angegriffen, von starker Salpetersäure wird es beim Erwärmen verhältnismässig leicht gelöst. Zu kalter, konzentrierter Salzsäure verhält sich Elastin verschiedener Abstammung etwas verschieden, indem

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

Spaltungs-produkte.

Elastins

<sup>2)</sup> Vergl. Wälchli, Journ. f. prakt, Chem. (N. F.) 17.

astin darin leicht, das Elastin des Lig. nuchae, wenigstens von , schwer löslich ist. Von warmer konzentrierter Salzsäure wird das hter gelöst. Das Elastin gibt die Xanthoprotein- und die MILLONsche

e seiner Resistenz gegen chemische Reagenzien stellt man das Elastin oftesten aus Lig. nuchae) in folgender Weise dar. Man kocht erst dann mit Kalilauge von 1 p. c., dann wieder mit Wasser und Darstellung Essigsäure aus. Den Rückstand behandelt man mit kalter 5 p. c.-iger hährend 24 Stunden, wäscht genau mit Wasser aus, kocht wieder mit behandelt dann mit Alkohol und Äther.

sch der von SCHWARZ, RICHARDS und GIES angewandten, etwas abweichenden kd auf die Originalabhandlungen hingewiesen.

gen oder leimgebende Substanz kommt bei den Wirbeltieren sehr or. Auch das Fleisch der Kephalopoden soll Kollagen enthalten 1). en ist der Hauptbestandteil der Bindegewebsfibrillen und (als Ossein) then Substanz des Knochengewebes. In dem Knorpelgewebe kommt ı die eigentliche Grundsubstanz vor, findet sich aber hier mit anderen Kollagen. in einem Gemenge, welches früher Chondrigen genannt wurde. Das erschiedener Gewebe hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung und nscheinend mehrere Kollagene geben.

ınhaltendem Kochen mit Wasser, leichter bei Gegenwart von ein a, geht das Kollagen in Leim über. Umgekehrt soll der Leim durch f 130° C in Kollagen zurückverwandelt werden können (Hofmeister)<sup>2</sup>). ere könnte also als das Anhydrid des Leimes betrachtet werden. Das nd der Leim haben etwa dieselbe Zusammensetzung<sup>8</sup>).

	C	H	N	<u>s</u>	0	,
	50,75	6,47	17,86	24,9	92	(Hofmrister)
Gelatine	49,38	6,8	17,97	0,7	25,13	(CHITTENDEN)
ıs Sehnen	50,11	6,56	17,81	0,26	25,26	(VAN NAME)
is Ligament	50,49	6,71	17,90	0,57	24,33	(RICHARDS und GIES)
(Hausenblase)	48,69	6,76	17,68	•	•	(FAUST)

ne verschiedener Herkunft zeigen also eine etwas abweichende Zuang, was auf das Vorkommen verschiedener Kollagene hinzudeuten o der etwas wechselnde Gehalt an Schwefel von der Verunreinigung Zusammet hwefelreicheren Substanz oder von einer Abspaltung locker gebunfels während der Reinigung herrührt, ist schwer zu sagen. C. MÖRNER agreifende Reinigungsprozeduren einen ganz typischen Leim mit nur hwefel erhalten.

PE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 97.

schr. f. physiol. Chem. 2.

MEISTER l. c.; CHITTENDEN u. SOLLEY, Journ. of. Physiol. 12; VAN NAME, r. Med. 2, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 308; RICHARDS u. GIES, Amer. siol. 8; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. schr. f. physiol. Chem. 28.

SADIKOFF 1) hat Glutine nach verschiedenen Verfahren teils aus Sehnen und teils aus Knorpel dargestellt. Die aus Sehnen, teils nach vorgängiger Trypsinbehandlung, teils nach Behandlung mit Kalilauge von 0,25 p. c. und teils nach Lauge- und darauffolgender Sodabehandlung dargestellten Glutine zeigten untereinander etwas abweichende physikalische Eigenschaften, hatten aber etwa dieselbe elementäre Zusammensetzung mit 0,34-0,526 p. c. Schwefel. Sadikoff neigt zu der Ansicht, dass die bisher dargestellten Glutine vielleicht nicht alle einheitliche Körper, sondern möglicherweise Gemenge gewesen sind. Glutine und Die aus Knorpel dargestellten Leimstoffe werden von Sadikoff Gluteine genannt, weil sie von anderen Glutinen wesentlich verschieden sind. Sie sind ärmer an Kohlenstoff und Stickstoff, 17,7 bis 17,87 p. c., aber etwas reicher an Schwefel, 0,53-0,712 p. c., als das Sehnenglutin. Die Gluteine unterscheiden sich ferner von den Glutinen dadurch, dass sie nach Sieden mit einer Mineralsäure schwach reduzierend wirken, sowie dadurch, dass sie mit Phlorogluzinsalzsäure eine Farbenreaktion geben. Auch zu gewissen Salzen sollen die Glutine und Gluteine ein verschiedenes Verhalten zeigen.

Die Zersetzungsprodukte des Kollagens sind dieselben wie die des Leimes. Ausser den von früheren Forschern gefundenen hydrolytischen Spaltungsprodukten, Leuzin, Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure erhielten E. Fischer und Mitarbeiter <sup>2</sup>) Alanin, Phenylalanin und α-Prolin. Der Leim gibt kein Tyrosin, aber viel (nach E. Fischer 16,5 p. c.) Glykokoll, welches infolgedessen und seines süssen Geschmackes wegen den Namen Leimzucker erhalten hat. Als hydrolytisches Spaltungsprodukt erhielt Skraup <sup>3</sup>) eine kristallisierende Säure von der Formel C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>, die er Leimsäure nennt. Der Leim liefert viel basischen Stickstoff, nach Hausmann <sup>4</sup>) 35,83 p. c. des Gesamtstickstoffes. Drechsel und Fischer fanden Lysin, Hedin, Kossel und Kutscher <sup>5</sup>) auch Arginin, letzteres in einer Menge von 9,3 p. c. (Kossel und Kutscher). Bei der Fäulnis gibt der Leim weder Tyrosin noch Indol oder Skatol. Dagegen gibt er nach Selitrenny <sup>6</sup>) dabei Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure. Die aromatische Gruppe im Leim ist also, was direkt von Fischer (vergl. oben) und auch von Spiro <sup>7</sup>) gezeigt worden ist, durch das Phenylalanin repräsentiert.

Bei der Oxydation von Leim mit Kalziumpermanganat erhielt SEEMANN 8) ausser flüchtigen Fettsäuren (Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure) Benzoesäure,

Spaltungsprodukte.

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem, 39 u. 41.

<sup>2)</sup> E. FISCHER, LEVENE u. ADERS ebenda 35. Bezüglich älterer Untersuchungen vergl. man O. COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper, 2. Aufl.

<sup>3)</sup> Monatshefte f. Chem. 26.

<sup>4)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 27.

DRECHSEL, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1891; HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21;
 KOSSEL u. KUTSCHER ebenda 31.

<sup>6)</sup> Monatsheft, f, Chem. 10.

<sup>7)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 1.

<sup>8)</sup> SEEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44; ZICKGRAF ebenda 41.

Bernsteinsäure, Oxaluramid und wahrscheinlich auch Oxalursäure. ginin entsteht dabei Guanidin (ZICKGRAF).

ollagen ist unlöslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren , quillt aber in verdünnten Säuren auf. Bei anhaltendem Sieden reht es in Leim über. Von Magensaft wird es gelöst und ebenso n Pankreassaft (Trypsinlösung), wenn es vorher mit Säure behandelt Kollagens. asser über + 70° C erhitzt worden 1). Bei der Einwirkung von Sublimat oder Gerbsäure schrumpft es stark. Das mit diesen ndelte Kollagen fault nicht, und die Gerbsäure ist deshalb auch Bedeutung für die Herstellung von Leder.

bim, auch Glutin oder Colla genannt, ist farblos, amorph, in hichten durchsichtig. In kaltem Wasser quillt er auf, ohne sich zu rarmem Wasser löst er sich zu einer klebrigen Flüssigkeit, welche er Konzentration beim Erkalten erstarrt. Wie PAUL und RONA?) gezeigt haben, können verschiedene Stoffe hierbei eine wesentlich Einwirkung auf den Erstarrungspunkt einer Leimlösung ausüben, wie Sulfate, Zitrate, Azetate und Glyzerin, denselben erhöhen, gen, wie Chloride, Chlorate, Bromide, Alkohol und Harnstoff, ihn

sungen werden nicht beim Sieden, nicht von Mineralsäuren, Essig-5 Bleiessig oder Metallsalzen im allgemeinen gefällt. Von gelbem dz kann eine mit Essigsäure angesäuerte Leimlösung bei vorsichtiger r Arbeit gefällt werden. Leimlösungen werden ferner gefällt von ei Gegenwart von Salz, von Essigsäure und Kochsalz in Substanz, hlorid bei Gegenwart von HCl und NaCl, Metaphosphorsäure, Phos-Eigenschafinsäure bei Gegenwart von Säure und endlich auch von Alkohol, Reaktionen enn Neutralsalze zugegen sind. Leimlösungen diffundieren nicht. ibt die Biuretreaktion, nicht aber die Reaktion von ADAMKIEWICZ. sche Reaktion und die Xanthoproteinsäurereaktion gibt er gewöhnach, dass man dieselben von einer Verunreinigung mit Eiweiss hat Nach C. MÖRNER gibt auch der reinste Leim eine schöne Reaktion, wenn man nicht zuviel Reagenz zusetzt; widrigenfalls keine oder eine nur schwache Reaktion.

nügend anhaltendem Kochen mit Wasser geht das Glutin erst in elatinierende Modifikation, von NASSE \(\beta\)-Glutin genannt, über. Nach KRÜGER geht dabei die spezifische Drehung beträchtlich herunter, Gelatosen. .5 auf etwa - 1360 8). Bei noch länger fortgesetztem Kochen mit inders leicht bei Gegenwart von verdünnter Säure, wie auch bei

NE u. EWALD, Verh. d. Naturhist. Med. Vereins in Heidelberg 1877, 1. MEISTERS Beiträge 2.

E u. KRÜGER, MALYS Jahresber. 19, S. 29; Über die Drehung des β-Glutins AMM, PFLÜGERS Arch. 68.

der Verdauung mit Magensaft oder Trypsinlösung entstehen aus dem Leime Leimalbumosen, sogenannte Gelatosen, und Leimpeptone, die mehr oder weniger leicht diffundieren.

Gelatosen und Leimpeptone.

Nach HOFMEISTER entstehen zwei neue Stoffe, das Semiglutin und Hemicollin. Das erstere ist unlöslich in Alkohol von 70-80 p. c. und wird von Platinchlorid gefällt. Das letztere, welches von Platinchlorid nicht gefällt wird, löst sich in Alkohol. CHITTENDEN und SOLLEY 1) haben ausser etwas echtem Pepton eine Proto- und eine Deuterogelatose sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung erhalten. Die elementäre Zusammensetzung dieser Gelatosen unterscheidet sich nicht wesentlich von der des Leimes.

Nach Levene liefern sowohl die Proto- wie die Deuterogelatosen eine etwas grössere Menge, bis zu 20,3 p. c., Glykokoll als der Leim selbst. anhaltender tryptischer Verdauung findet jedoch ein weiterer Abbau statt, so dass die Peptone nur etwa dieselbe Menge Glykokoll wie der Leim liefern. Hierbei spaltet sich etwas Leuzin und, wie es scheint, auch Glutaminsäure und Phenylalanin ab. Eine recht bedeutende NH3-Abspaltung kann auch stattfinden (LEVENE und STOOKEY)2).

Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf Leim hat PAAL 3) Chlorhydrate von Gelatinepeptonen dargestellt. Diese Salze waren teils in Äthylund Methylalkohol löslich und teils darin unlöslich. Die aus den Salzen isolierten Peptone hatten einen etwas niedrigeren Kohlenstoff- und etwas höheren Wasserstoffgehalt als das Glutin, was für eine Hydratation spricht. Das Molekulargewicht der Gelatinepeptone bestimmte PAAL nach der RAOULTschen Gefriermethode zu 200 bis 352, während er für das Glutin Zahlen von 878 bis 950 fand. Von dem allergrössten Interesse sind jedoch die von Siegfried und seinen Schülern Scheermesser 4) und Krüger isolierten Glutinpeptone, die schon in dem Vorigen erwähnt worden sind.

Gelatinepeptone.

Das Kollagen kann (von Mukoid verunreinigt) aus Knochen durch Extraktion mit Salzsäure (welche die Knochenerde löst) und sorgfältiges Auswaschen der Säure mit Wasser gewonnen werden. Aus Sehnen erhält man es durch Auslaugen mit Kalkwasser oder verdünnter Alkalilauge (welche das Eiweiss und "Muzin" lösen) und gründliches Auswaschen mit Wasser. Leim erhält man da-Darstellung gegen durch Kochen von Kollagen mit Wasser. Die feinste käufliche Gelatine enthält regelmässig ein wenig Eiweiss, welches man in der Weise zu entfernen versucht, dass man die fein-zerschnittene Gelatine in kaltem Wasser aufquellen lässt und mit genügend häufig gewechseltem Wasser längere Zeit auswäscht. Man löst darauf in warmem Wasser und fällt mit Alkohol.

von Kol-lagen und Leim.

Man kann auch nach dem Vorgange van Names das Kollagen durch Verdanung mit einer alkalischen Trypsinlösung reinigen oder nach C. MÖRNER die Gelatine tagelang mit Kalilange von 1-5 p. m. extrahieren, um alles Eiweiss zu entfernen. Der Leim ändert hierdurch seine typischen Eigenschaften nicht.

<sup>1)</sup> HOFMEISTER 1, c.; CHITTENDEN u. SOLLY 1. c.

<sup>2)</sup> LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, mit STOOKEY ebenda 41,

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 25.

<sup>4)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 37 u. 41; KRÜGER I. c. Vergl. Fussnote 1 S. 58.

ondrin oder Knorpelleim ist nur ein Gemenge von Glutin mit den spezifischen des Knorpels und deren Umwandlungsprodukten.

Retikulin. Das Stützgewebe der Lymphdrüsen enthält eine Art die von MALL auch in Milz, Darmmukosa, Leber, Nieren und den der Lunge gefunden worden sind. Diese Fasern bestehen aus deren Substanz, dem von Siegfried 1) näher untersuchten Retikulin. Retikulin hat folgende Zusammensetzung: C 52,88; H 6,97; N 15,63; 10,34; Asche 2,27. Der Phosphor soll in organischer Bindung vor-Bei der Spaltung mit Salzsäure liefert es kein Tyrosin. Dagegen chwefelwasserstoff, Ammoniak, Lysin, Arginin und Aminovalerianch andauerndes Kochen mit Wasser, noch leichter mit verdünntem d es zu einer von Essigsäure fällbaren Substanz gelöst und dabei der Phosphor ab.

Retikulin ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, Kalkwasser, kohlen-Von verdünnter Natronlauge Eigen-schaften. tron und verdünnten Mineralsäuren. i gewöhnlicher Temperatur erst nach Wochen gelöst. Pepsinchlor-Aure oder Trypsin lösen es nicht. Es gibt die Biuret-, Xantoprotein-RIEWICZSche Reaktion, nicht aber die MILLONSche.

CH. TEBB soll das Retikulin nur ein etwas verändertes, unreines Kollagen sein, won SIEGFRIED 2) bestritten wird.

Retikulin stellte Siegfried in folgender Weise dar. Darmmukosa Trypsin und Alkali verdaut. Der Rückstand wurde ausgewaschen, Darstellun extrahiert, von neuem mit Trypsin verdaut und mit Alkohol-Ather Durch vorsichtiges Kochen mit Wasser entfernte er dann vorcollagen, welches entweder als Beimengung oder als eine Verbindung in sich vorfindet. Der vollständig ausgekochte Rückstand besteht

lchthy-

ylepidin nennt C. MÖRNER<sup>8</sup>) eine organische Substanz, die neben Kollagen in ippen vorkommt und etwa 1/s der organischen Grundsubstanz derselben beträgt. sidin, mit 15,9 p. c. Stickstoff und 1,1 p. c. Schwefel, steht durch seine Eigen-Elastin ziemlich nahe. Es ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser wie auch ı Sauren und Alkalien bei Zimmertemperatur. Beim Sieden wird es davon gelöst. meserstoffsäure wie auch eine alkalische Trypsinlösung lösen es ebenfalls. Es lie MILLONsche Reaktion, die Xanthoproteinsäure und die Biuretreaktion. n Teil des Schwefels spaltet sich durch Alkalieinwirkung ab.

Skeletine

tine hat Krukenberg 4) eine Anzahl stickstoffhaltiger Substanzen ie bei verschiedenen Klassen der Wirbellosen die Grundlage der Deckgebilde darstellen. Diese Stoffe sind: Chitin, Spongin, Conrnein und Fibroin (Seide). Von diesen gehört das Chitin nicht oteinsubstanzen und das Fibroin (die Seide) ist wohl kaum als zu betrachten. Hier können nur diejenigen sogenannten Skeletine werden, die wirklich der Proteingruppe angehören?

LL, Abhandl, d. Math. phys. Klasse d. Kgl. süchs. Gesellsch. d. Wiss. 1891; ber die chem, Eigensch, des retik, Gew. Habil,-Schrift Leipzig 1892. B, Journ. of Physiol. 27; SIEGFRIED, ebenda 28.

schr. f. physiol. Chem. 24 u. 87. Vergl. auch GREEN u. TOWER ebenda 85. ndzüge einer vergl, Physiol, d. tier, Gerüstsubst, Heldelb, 1885.

ten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Das Spongin stellt die Hauptmasse des Badeschwammes dar. Es gibt keinen Leim Beim Sieden mit Säuren gibt es nach früheren Angaben Leusin und Glykokoll aber kein Tyrosin. ZALOCOSTAS hat indeesen auch Tyrosin und ausserdem Butalanin und Glykalanii (C<sub>2</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) erhalten. Nachdem schon HUNDESHAGEN das Vorkommen von Jod und Bron in organischer Bindung in verschiedenen Hornschwämmen gezeigt und das jodhaltige Albumoic als Jodospongin bezeichnet hatte, ist später von HARNACK<sup>1</sup>) aus dem Badeschwamme durci Spaltung mit Mineralskuren ein Jodospongin mit gegen 9 p. c. Jod und 4,5 p. c. Schwefe isoliert worden. Aus dem Spongin hat STRAUSS<sup>3</sup>) mit verdünnten Skuren Sponginosen ver schiedener Art erhalten. Die Heterosponginose enthält die Hauptmenge des Jods und Schwefels die Deuterosponginose enthält Kohlehydratgruppen. Das Jodospongin wird als Derivat de Heterosponginose aufgefasst. Das Conchiolin findet sich in den Schalen von Muscheln und Schnecken wie auch in den Eierschalen derselben Tiere. Es gibt nach WETZEL<sup>2</sup>) Glykokoll Leuxin und reichlich Tyrosin. Die Menge des Diaminostickstoffes betrug 8,7 p. c. und die des Amidstickstoffes (aus den Schalen von Pinna) 3,47 p. c. Der Byssus enthält ebenfall eine schwerlösliche, dem Conchiolin nahestehende Substans. Das Kornein bildet das Achsen skelett von Antipathes und Gorgonia. Gibt Leuxin und eine kristallisierende Substanz das Kornikristallin. Nach DRECHSEL enthält das Achsenskelett von Gorgonia Cavolini fas 8 p. c. der Trockensubstanz an Jod. Das Jod kommt in organischer Bindung in einen jodierten Albumoid, dem Gorgonia, welches ein Kornein ist, vor. Als Spaltungsprodukte de Gorgonias erhielt DEECHSEL Leuzin, Tyrosin, Lysin, Ammoniak und eine jodierte Aminosaure die Jodgorgosäure, welch' letztere HENZE') indessen nur in sehr geringer Menge erhielt. Die Jodgorgosaure ist nach WHEELER und JAMIESON 5) Dijodtyrosin, wahrscheinlich 3,5-Dijodtyrosin C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH (NH<sub>2</sub>) COOH](OH)J<sub>2</sub>, und sie ist von ihnen durch Einwirkung von Jod au Tyrosin und Alkali dargestellt worden. Bei Säurespaltung erhielt HENZE aus Gorgonin die drei Hexonbasen, reichlich Tyrosin und äussert wenig Leuzin. Bei Spaltung mit Barythydra nur Lysin nebst Tyrosin und Glykokoll in grosser Menge, Das Fibroin und das Serizin sind die zwei Hauptbestandteile der Rohseide. Bei der

Serizin.

Einwirkung von siedendem Wasser löst sich das Serizin (Seidenleim), welches nach einem vor Fibroin und BONDI ) angegebenen Verfahren rein gewonnen wird, während das schwer lösliche Fibroir von der Form der ursprünglichen Fäden ungelöst zurückbleibt. Das Serizin, dessen genügend konsentrierte, warme Lösung beim Erkalten gelatinieren kann, wird von Mineralsäuren und mehreren Metallsalsen, von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt. Als Spaltungsprodukte erhielten E. FISCHER und SKITA Alanin, Serin, sehr wenig Giykokoll, Tyrosin, Arginin und mit Wahrscheinlichkeit Lysin. Leuzin hatte man schon früher gefunden. Aus dem Fibroir erhielten sie, ausser den schon vorher bekannten Spaltungsprodukten Glykokoll, Tyrosin und Alanin (WEYL<sup>7</sup>), auch Leusin, Phenylalanin, Serin, α-Prolin (FISCHER) und eine geringe Menge Arginin. Die Hauptprodukte waren Glykokoll 36 p. c., Alanin 21 p. c. und Tyrosin 10 p. c

Die Z	usammensetzi	ing de	r ot	oengenannt	en .	Albumoide	eist	folgende '	') ፡

											·		74		
Conchio	lin	(au	8	Sch	ale	m	700	ı F	int	a)	52,7	6,54	16,6	0,85	(WETZEL).
do.		(au	1	3ch	nec	:ke	nei	ern	).		50,92	6,88	17,86	0,31	(KRUKENBERG).
<b>Spongin</b>		•									46,50	6,30	16,20	0,5	(CROOCKEWITT).
do.											48,75	6,35	16,40	_	(POSSELT).
Kornein											48,96	5,90	16,81		(KRUKENBERG).
Fibroin											48,23	6,27	18,31	_	(CRAMER).
do.											48,30	6,50	19,20		(Vignon).
Serizin											44,32	6,18	18,30		(CRAMER).
do.											44,50	6,32	17,14		(Bondi).

<sup>1)</sup> ZALOCOSTAS, Compt. rend. 107; HUNDESHAGEN, MALYS Jahresber. 25, S. 394; HARNACK, Zeitschr. f. physiol, Chem. 24.

- 2) Biochem, Zentralbl. 8.
- 3) Zeitschr, f. physiol. Chem. 29 und Zentralbl, f. Physiol. 18, 8, 113.
- 4) DRECHSEL, Zeitschr. f. Biologie 83; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88.
- 5) Amer. Chem. Journal 33, zitiert nach Chem. Zentralbl. I. 1905.
- 6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 84.
- 7) FISCHER u. SKITA ebenda 38 u. 35; FISCHER ebenda 39; WEYL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 21.
- 8) KRUKENBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 17 u. 18 und Zeitschr. f. Biologie 22; CROOCKEWITT, Annal, d. Chem. u. Pharm. 48; Posselt ebenda 45; Cramer, Journ. f. prakt. Chem. 96; VIGNON, Compt. rend. 115; WETZEL 1. c. und BONDI 1. c.

# Anhang zu Kapitel 2.

## tische Spaltungsprodukte der Proteinsubstanzen.

### 1. Monoaminosäuren.

kokoll (Aminoessigsäure)  $C_2H_5NO_2 = \frac{CH_2(NH_2)}{COOH}$ , auch Glyzin

Glykokoli.

zucker genannt, ist in den Muskeln von Evertebraten geeden, hat aber sein hauptsächlichstes Interesse als hydrolytisches Zerdukt der Proteinstoffe - namentlich Leim, Fibroin und Spongin der Hippursäure und der Glykocholsäure. Es bildet sich ferner bei tung von Harnsäure, Xanthin, Guanin und Adenin.

grössten Mengen Glykokoll liefern unter den Proteinsubstanzen, soweit annt, Fibroin 1) (36 p. c.), Elastin 2) (25,75 p. c.), Leim und Gela**xw.** 16,5 und 20,3 p. c.).

Glykokoll stellt farblose, oft grosse, harte Kristalle von rhomboedrin oder 4 seitige Prismen dar. Die Kristalle schmecken süss und lösen in kaltem (4,3 Teilen) Wasser. In Alkohol und Äther sind sie in warmem Weingeist lösen sie sich schwer. Das Glykokoll verı mit Säuren und Basen. Unter den letztgenannten Verbindungen schaftenunnnen die Verbindungen mit Kupfer und Silber. Das Glykokoll löst dhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber nicht in der Siedeie siedend heisse Lösung von Glykokoll löst eben gefälltes Kupfert zu einer blauen Flüssigkeit, aus welcher nach genügender Konzenm Erkalten blaue Nadeln von Glykokollkupfer herauskristallisieren. ndung mit Chlorwasserstoffsäure ist in Wasser leicht, in Alkohol ch.

Phosphorwolframsäure wird es nach Sörensen ) nicht aus verondern nur aus konzentrierter Lösung gefällt. Bei Einwirkung von as auf Glykokoll in absolutem Alkohol entsteht der schön kristalliei 144° C schmelzende salzsaure Glykokolläthylester, aus dem nach Rs 5) Verfahren der zur Trennung des Glykokolls von anderen Aminor geeignete Glykokolläthylester gewonnen wird. Durch Schütteln mit orid und Natronlauge entsteht Hippursäure, die ebenfalls zur Isolierung Nachweis des Glykokolls in verschiedener Weise (CH. FISCHER, INN, SPIRO) benutzt werden kann. Von Bedeutung sind ferner das

FISCHER u. SKITA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. 3DERHALDEN u. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. FISCHER, LEVENE u. ADERS ebenda 85; LEVENE ebenda 87 u. 41. eddelelser, fraa Carlsberg-laboratoriet 6, 1905.

r. d. d. Chem. Gesellsch, 84.

L. FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; SPIBO ebenda 28; GONNERMANN, rch. 59.

β-Naphthalinsulfoglyzin mit dem Schmelzpunkte 156° (korr. 159°), das 4-Nitrotoluol-2-sulfoglyzin, Schmelzpunkt 177,5 (korr. 1780), die Phenylisozyanatverbindung, Schmelzpunkt 195°, und das a-Naphthylisozyanat mit dem Schmelzpunkte 190,5 °--- 191,5 °.

Die Darstellung des Glykokolls geschieht am besten aus Hippursäure rstellung durch Sieden derselben 10-12 Stunden hindurch mit 4 Teilen verdünnter den Jackschwefelsäure 1:6. Nach dem Erkalten trennt man die Benzoesäure ab. konzentriert das Filtrat, entfernt den Rest der Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther, entfernt die Schwefelsäure mit BaCO, und verdunstet das Filtrat zur Kristallisation. (Über die Darstellung aus Proteinsubstanzen vergl. unten.)

Alanin (
$$\alpha$$
-Aminopropionsaure)  $C_8H_7NO_2 = \overset{CH_8}{\dot{C}H(NH_2)}$  ist zuerst  $\overset{\dot{C}OOH}{\dot{C}OOH}$ 

von Weyl als Spaltungsprodukt aus Fibroin erhalten worden. Dieses Alanin, Manin. das d-Alanin, haben E. FISCHER und seine Mitarbeiter 1) in noch reichlicherer Menge aus Fibroin (21 p. c.) und ferner aus Serizin (5 p. c.), Hornsubstanz (1,20 p. c.), Leim (0,8 p. c.), Hämoglobin (2,87 p. c.) und Elastin 2) (6,58 p. c.) isolieren können.

Alanin schmeckt süss, löst sich leicht in Wasser und löst Kupferoxydhydrat beim Kochen mit tiefblauer Farbe zu Alaninkupfer. Die spezifische Drehung des reinen salzsauren Salzes (9-10 proz. Lösung) ist ( $\alpha$ ) = + 10.3°. Bezüglich des synthetisch gewinnbaren i-Alanins, seiner Spaltung als Benzoylverbindung und der Darstellung des i-Alaninäthylesters wird auf die Arbeiten von E. FISCHER<sup>8</sup>) hingewiesen.

Das 6-Naphthalinsulfo-d-alanin schmilzt bei 78-80° (79-81° korr.), das razemische 4-Nitrotoluol-2-Sulfoalanin bei 960 (unkorr.), die Phenylisozyanatverbindung bei 168° und das α-Naphthylisozyanatalanin bei 198° C.

Aminovaleriansäure, 
$$C_8H_{11}NO_2 = \begin{tabular}{c} CH_8 & CH_8 \\ \hline CH & ist in mehreren Fällen als Spel- \\ \hline CH(NH_1) & COOH \\ \end{tabular}$$

l mino ılerianalure.

tungsprodukt von Proteinsubstanzen nachgewiesen worden. Aus Salmin erhielten Kosset und DAKIN' 4,3 p. c. Die von E. FISCHER aus Hornsubstanz (5,70 p. c.) und Katein ebense wie die von SCHULZE und WINTERSTEIN<sup>5</sup>) aus Lupinenkeimlingen isolierte Säure scheint die rechtsdrehende α-Aminoisovaleriansäure zu sein.

Das Kupfersalz der Aminovaleriansäure ist nach SCHULZE und WINTERSTEIN 6) leicht löslich in Methylalkohol.

<sup>1)</sup> WEYL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21; FISCHER u. SKITA, Zeitschr. f. physiol; Chem. 88; F. u. DÖRPINGHAUS ebenda 86; F. u. LEVENE u. ADERS ebenda 85; F. u. ABDER-HALDEN ebenda 36.

<sup>2)</sup> ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32 u. 34.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. (hem. 41.

<sup>5)</sup> Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86 u. 88. SCHULZE u. WINTERSTEIN ebenda 85

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

oder, näher bestimmt, a-Aminoiso**sin** (Aminokapronsäure CH, CH,

ČΗ entsteht aus Proteinsub-ĊH. ĊH(NH.) COOH

Lousin

i deren hydrolytischen Spaltung durch proteolytische Enzyme oder durch t verdünnten Säuren bezw. Alkalien, ferner beim Schmelzen mit at und bei der Fäulnis. Infolge der Leichtigkeit, mit welcher Leuzin in) aus Proteinstoffen entstehen, ist es schwierig, sicher zu entscheiden, liese Stoffe, wenn sie in Geweben gefunden werden, als Bestandteile en Körpers oder als nach dem Tode entstandene Zersetzungsprodukte sind. Das Leuzin ist indessen, wie es scheint, als normaler Bestandıkreas und dessen Sekret, Milz, Thymus und Lymphdrüsen, in der s, in Speicheldrüsen, Leber und Nieren gefunden worden. In der , im Schmutze auf der Haut (gefaulter Epidermis) und zwischen den Volkom ımt es auch vor und trägt durch seine Zersetzungsprodukte wesentlich

Geruche des Fussschweisses bei. Pathologisch ist es in Atheromithyosisschuppen, Eiter, Blut, Leber und Harn (bei Leberkrankheiten, rgiftung) gefunden worden. Es ist ein häufiger Bestandteil bei den m und kommt auch häufig in dem Pflanzenreiche vor. Bei der hydrolpaltung liefern verschiedene Proteinsubstanzen verschiedene Mengen ERLENMEYER und Schöffer erhielten aus dem Nackenbande 36-45, DEN und Schittenhelm aus Elastin 21,38, Cohn aus Kasein 32, as Gelatine 1,5-2, E. FISCHER und ABDERHALDEN aus Hämo-FISCHER und DÖRPINGHAUS aus Hornsubstanz 18,3, NENCKI aus ,5-2 und Fischer und Skita aus Fibroin 1,5 p. c. Leuzin 1).

Leuzin kommt wie andere Monoaminosäuren in der 1-, d- und i-Modi-Das durch Spaltung der Proteinsubstanzen erhaltene Leuzin ist as in wässeriger Lösung linksdrehende, in saurer Lösung rechtsdrehende Das synthetisch von HUFNER<sup>2</sup>) aus Isovaleraldehyd, Ammoniak und stoff dargestellte Leuzin ist dagegen optisch inaktiv. Ebenso erhält L SCHULZE und Bosshard 3) gefunden haben, inaktives Leuzin bei 28 Eiweisses mit Baryt bei 160-180° C oder beim Erhitzen von gewöhnzin mit Barytwasser bei derselben Temperatur. Durch Einwirkung lium glaucum entsteht aus inaktiven Leuzin die linksdrehende Modi-

LENMEYER und Schöffer. Zit, nach MALY, Chemie d. Verdauungssäfte in landbuch d. Physiol. 5, Teil 2, S. 209. ABDERHALDEN und SCHITTENHELM. hysiol. Chem. 41. COHN ebenda 22; NENCKI, Journ. f. prakt. Chem. N. F. 15; l Mitarbeiter vergl. Fusenote 1 S. 84.

irn. f. prakt. Chem. N. F. 1.

rgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 9 u. 10.

fikation. Durch Benzoylierung des i-Leuzins entsteht i-Benzoylleuzin, aus dem man durch Darstellung des Chinchonin- und Chinidinsalzes erst d- und 1-Benzoylleuzin und dann durch hydrolytische Spaltung d- und l-Leuzin gewinnen kann (E. FISCHER). Bei der Oxydation geben die Leuzine die entsprechenden Oxysäuren (Leuzinsäuren). Beim Erhitzen zersetzt sich das Leuzin unter Entwickelung von Kohlensäure, Ammoniak und Amylamin. Beim Erhitzen mit Alkali wie auch bei der Fäulnis liefert es Valeriansäure und Ammoniak.

Rigen-haften.

Das Leuzin kristallisiert in reinem Zustande in glänzenden, weissen, ausserordentlich dünnen Blättchen. Gewöhnlich erhält man es jedoch als runde Knollen oder Kugeln, die entweder hyalin erscheinen oder auch abwechselnd hellere oder dunklere, konzentrische, aus radial gruppierten Blättchen bestehende Schichten zeigen. Bei langsamem Erhitzen schmilzt das Leuzin und sublimiert in weissen wolligen Flocken, welche dem sublimierten Zinkoxyde ähnlich sind. Gleichzeitig entwickelt es auch einen deutlichen Geruch nach Amylamin. raschem Erhitzen im geschlossenen Kapillarrohr schmilzt es unter Zersetzung bei 293-295°.

ristalle

Das Leuzin, wie es aus tierischen Flüssigkeiten und Geweben gewonnen wird, löst sich leicht in Wasser und ziemlich leicht in Alkohol. und de Leuzin ist schwerlöslicher. Die reinen le und de Leuzine lösen sich in 40-46 Teilen Wasser, leichter in heissem, sehr schwer in kaltem Alkohol. Das i-Leuzin ist bedeutend schwerlöslicher. Nach Habermann und Ehrenfeld 1) lösen 100 Teile Eisessig im Sieden 29,23 Teile Leuzin. Die spezifische Drehung des gewöhnlichen, in Salzsäure gelösten Leuzins ist in den meisten Fällen zu etwa (a)  $D = +17.5^{\circ}$  bestimmt worden.

sungen.

Die Lösung des Leuzins in Wasser wird im allgemeinen von Metallsalzen erhalten nicht gefällt. Die siedend heisse Lösung kann jedoch von einer ebenfalls siedend heissen Lösung von Kupferazetat gefällt werden, was zur Abscheidung des Leuzins benutzt werden kann. Kocht man die Lösung des Leuzins mit Bleizucker und setzt dann der nicht abgekühlten Lösung vorsichtig Ammoniak zu, so können glänzende Kristallblättchen von Leuzinbleioxyd sich absetzen. Das Leuzin löst Kupferoxydhydrat, ohne es beim Kochen zu reduzieren.

Von Alkalien und Säuren wird das Leuzin leicht gelöst. Mit den Mineralsäuren gibt es kristallisierende Verbindungen. Wird das salzsaure Leuzin mit Alkohol, welcher 3-4 p. c. Salzsäure enthält, gekocht, so entsteht der in langen schmalen Prismen kristallisierende salzsaure Leuzinäthylester von dem Schmelzpunkte 134° (RÖHMANN). Denselben erhält man auch durch Einwirkung von gasförmiger Salzsäure auf Leuzin und Alkohol und man kann aus ihm durch das Verfahren von E. FISCHER<sup>2</sup>) den freien Äthylester gewinnen. Durch Destillation kann dieser Ester von anderen Aminosäureestern getrennt werden. Aus dem Ester kann man das Leuzin durch anhaltendes Kochen mit Wasser ab-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 87.

<sup>2)</sup> RÖHMANN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 80; E. FISCHER ebenda 84.

spalten und rein erhalten. Das Pikrat des Leuzinesters schmilzt bei 128° C. Die Phenylisozyanatverbindung des i-Leuzins schmilzt bei 165° und ihr Anhydrid bei 125 ° C. Das α-Naphthylisozyanat-Leuzin schmilzt bei 163,5 °, das β-Naphthalinsulfo-l-Leuzin bei 670 (korr. 680).

Das Leuzin erkennt man an dem Aussehen der Kugeln oder Knollen unter dem Mikroskope, durch das Verhalten beim Erhitzen (Sublimationsprobe) Erkennung und durch seine Verbindungen, namentlich das Hydrochlorat und Pikrat des des Leuzins. Athylesters, die Phenylisozyanatverbindung des durch Erhitzen mit Barytwasser razemisierten Leuzins, die α-Naphthylisozyanatverbindung und das β-Naphthalinsulfoleuzin. Dem Nachweis muss jedoch die Isolierung vorangehen, wobei vor allem die Darstellung des Äthylesters und Destillation desselben wichtig sind.

Leuzinimid  $C_{12}H_{22}N_{\nu}O_{\nu} = {}^{C_4H_9}$ . CH. NH. CO CO . NH . CH . C4H9 ist als hydrolytisches Spaltungsprodukt beim Sieden von Eiwelssstoffen mit Säuren zuerst von RITTHAUSEN und dann Leuzinimid. von R. COHN erhalten worden. SALASKIN 1) erhielt es bei peptischer und tryptischer Verdanung von Hämoglobin. Als Anhydrid des Leuzins (2.5-Diazipiperazin) dürfte es wahr-

scheinlich sekundär aus dem Leuzin entstanden sein. Es kristallisiert in langen Nadeln und sublimiert leicht und reichlich. Den Schmelzpunkt hat man in den verschiedenen Fällen nicht ganz konstant gefunden. Das von E. FISCHER synthetisch aus Leuzinäthylester dargestellte Leuzinimid (3.6-Diisobutyl-2.5-Diazipiperazin)

Isoleuzin ist ein neuerlich von F. EHRLICH entdecktes isomeres Leuzin, dessen Konstitution noch nicht bekannt ist. Ehrlich isolierte es zuerst aus Isoleuzin. Melasseentzuckerungslaugen, fand es aber auch bei Hydrolyse von mehreren Eiweisskörpern und betrachtet es als einen regelmässigen Begleiter des gewöhnlichen Leuzins. Winterstein und Pantanelli erhielten es durch Hydrolyse von Lupinensameneiweiss, und von Schulze und Winterstein 3) ist es auch in Keimpflanzen gefunden worden.

Das Isoleuzin löst sich leichter in Wasser (1:25,8) als das l-Leuzin. Es ist sowohl in wässeriger wie in saurer Lösung rechtsdrehend und bei Gegenwart von Salzsäure mehr als doppelt so stark wie gewöhnliches Leuzin. In wässeriger schaften. Lösung ist ( $\alpha$ ) D =  $+9.74^{\circ}$ , in salzsaurer Lösung =  $+36.8^{\circ}$ . Das Isoleuzin schmilzt bei 280° und die Benzoylverbindung hat den Schmelzpunkt 116-117°. Das Kupfersalz ist ziemlich leicht löslich in Wasser und, wie das Kupfersalz der Aminovaleriansäure, leicht löslich in Methylalkohol.

Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure),  $C_4H_7NO_4 = \frac{\dot{C}H(NH_9)}{\dot{C}H_9}$ 

hat man bei der Spaltung von Proteinsubstanzen durch proteolytische Enzyme wie auch durch Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhalten, HLASIWETZ

<sup>1)</sup> RITTHAUSEN, Die Eiweisskörper der Getreidearten etc. Bonn 1872; R. COHN, Zeitschrift f. physiol, Chem. 22 u. 29; SALASKIN ebenda 32.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 34.

<sup>3)</sup> FELIX EHRLICH, Ber, d. d. Chem. Gesellsch, 37. WINTERSTEIN u. PANTANELLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. SCHULZE u. WINTERSTEIN ebenda 45.

und HABERMANN erhielten aus Eialbumin 23,8 und aus Kasein 9,3 p. c. Asparaginsaure, die jedoch nicht rein war. E. Fischer und Mitarbeiter 1) erhielten aus Hāmoglobin 3,29, aus Hornsubstanz 2,50 und aus Leim 0,56 p. c. Asparaginsäure. Diese Säure kommt auch im Sekrete von Meeresschnecken vor (HENZE) 2) und ist übrigens sehr verbreitet im Pflanzenreiche als Asparagin (Aminobernsteinsäureamid), welches für die Entwickelung der Pflanze und die Entstehung ihrer Eiweissstoffe von grosser Bedeutung zu sein scheint.

Vorkommen.

Die Asparaginsäure löst sich in 256 Teilen Wasser von + 10° C und Asparagin. in 18,6 Teilen siedendem Wasser und sie kristallisiert beim Erkalten in rhombischen Prismen. Die aus Proteinstoffen dargestellte Säure ist optisch aktiv, in von Salzsäure saurer, etwa 4 prozentiger Lösung ist sie dextrogyr (α) D = + 25.7°: in wasseriger Lösung dagegen je nach der Temperatur rechts- oder linksdrehend. Mit Kupferoxyd geht sie eine, in siedend heissem Wasser lösliche, in kaltem Wasser fast unlösliche, kristallisierende Verbindung ein, welche zur Reindarstellung der Säure aus einem Gemenge mit anderen Stoffen verwendet werden kann.

Über die Benzoylasparaginsäuren und den Diäthylester vergl. man die Arbeiten von E. FISCHER und seinen Mitarbeitern. Zum Nachweis dient die Analyse der freien Säure und des Kupfersalzes wie auch die sp. Drehung.

COOH CH(NHa) Glutaminsäure, (α-Aminoglutarsäure) C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> = ĊH<sub>2</sub> CH. COOH

Glutaminahure.

Proteinsubstanzen unter denselben Verhältnissen wie die anderen Monoaminosäuren und regelmässig aus den Peptonen (Siegfried) erhalten. Hlasiwetz und Habermann erhielten aus Kasein durch Spaltung mit Salzsäure 29 p. c., KUTSCHER dagegen durch Spaltung mit Schwefelsäure nur 1,8 p. c. Glutaminsäure. HORBACZEWSKI hat aus Leim 15-18 p. c. und aus Horn etwa dieselbe Menge (salzsaure) Glutaminsäure erhalten, während FISCHER und DÖRPINGHAUS dagegen aus Horn nur 3 p. c. erhielten. Fischer und Abderhalden erhielten aus Hämoglobin 1,06, Kutscher aus Thymushiston 3,66 p. c., Abderhalden und PREGL 3) aus Eieralbumin 8 p. c.

Die Glutaminsäure kristallisiert in rhombischen Tetraedern oder Oktaedern oder in kleinen Blättehen. Sie schmilzt bei 130-140°C unter teilweiser Zersetzung. Sie löst sich in 100 Teilen Wasser bei 160 C und in 1500 Teilen Weingeist von 80 p. c. In Alkohol und Äther ist sie unlöslich. Die aus

<sup>1)</sup> HLASIWETZ u. HABERMANN, Annal. d. Chem. u. Pharm. 159 u. 169; E. FISCHER und Mitarbeiter s. Fussnote 1, S. 84.

<sup>2)</sup> Ber, d. d. Chem, Gesellsch, 34.

<sup>3)</sup> HLASIWETZ u. HABERMANN I. c. 159; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28 u. 38; HORBACZEWSKI, MALYS Jahresb. 10; FISCHER und Mitarbeiter l. c.; ABDERHALDEN u. PREGL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

th Sieden mit einer Säure oder aus Melasseabfalllaugen gewonnene Lure ist rechtsdrehend; in Wasser ist nach Andrelik<sup>1</sup>) (a)  $D = +12,04^{\circ}$ ; schaften. m steigern die Drehung und in einer Lösung von 5 p. c. Glutamin-**P.** c. HCl ist (a) D -+ 31,7°. Die durch Erhitzen mit Barytnnene Säure ist optisch inaktiv. Mit Salzsäure bildet die d-Säure kristallisierende, in konzentrierter Salzsäure fast unlösliche Verbinzur Isolierung der Säure benutzt werden kann. Beim Sieden mit xxyd entsteht das schwerlösliche, schön kristallisierende Kupfersalzmoaminosäuren überhaupt wird sie nicht von Phosphorwolframsäure züglich der Benzoylglutaminsäuren und des Diäthylesters siehe Arbeiten von E. Fischer<sup>2</sup>). Zum Nachweis dient das Hydrobei 236—237° schmelzende a-Naphthylisocyanat-Glutaminsäure, die ! freien Säure und die sp. Drehung.

tin,  $(p-Oxyphenyl-\alpha-Aminopropionsäure)$ ,  $C_9H_{11}NO_8=$ 

entsteht aus den meisten Proteinsubstanzen (nicht aus Leim und

inter denselben Verhältnissen wie das Leuzin, welches es regelmässig Die grösste aus tierischen Eiweissstoffen gewonnene Menge Tyrosin, tt man (FISCHER und SKITA) aus Fibroin erhalten. Sonst hat man n aus Thymushiston 6,3 (KUTSCHER), aus Hornsubstanz 4,6 (R. COHN), 4,55 (REACH), aus Fibrin 3,86 (KÜHNE), aus Ovalbumin, Serumd Serumglobulin, bezw. 2,4, 2,0 und 3,0 p. c. (K. MÖRNER), aus ,37 (REACH), aus Hämoglobin 1,5 (FISCHER und ABDERHALDEN) lastin 0,34 p. c. (Schwarz) Tyrosin gewonnen 3). Es findet sich Leuzin in besonders reichlicher Menge in altem Käse (Tvooc), wovon tergeleitet ist. Das Tyrosin ist nicht mit Sicherheit in ganz frischen tfunden worden. Es kann aber im Darme bei der Verdauung von en vorhanden sein und es hat physiologisch wie pathologisch etwa rbreitung wie das Leuzin.

Tyrosin ist von Erlenmeyer und Lipp aus p-Amidophenylalanin rkung von salpetriger Säure und nach anderen Methoden von Erlen-HALSEY 4) dargestellt worden. Beim Schmelzen mit Ätzkali liefert synthesen toesäure, Essigsäure und Ammoniak. Bei der Fäulnis kann es arsäure, Oxyphenylessigsäure und p-Kresol liefern.

Tyrosin. Vor-

gl. Biochem. Zentralbl. 8 S. 469.

THER U. SKITA I. C.; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88; R. COHN BEACH, VIRCHOWS Arch. 158; KUHNE ebenda 89; K. MÖRNER, Zeitschr. für 1. 84; FISCHER u. ABDERHALDEN ebenda l. c.; SCHWARZ ebenda 18. ERMEYER u. LIPP, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 15; E. u. HALSEY ebenda 30.

Optisches Verhalten.

Eigenschaften. Das natürlich vorkommende und durch Spaltung von Proteinsubstanzen erhaltene Tyrosin ist meist l-Tyrosin; das durch Zersetzung mit Baryt oder synthetisch gewonnene ist dagegen i-Tyrosin. Aus Rübenschösslingen hat v. Lippmann 1) d-Tyrosin erhalten. Die Angaben über die sp. Drehung des Tyrosins schwanken nicht unbeträchtlich. Für das Tyrosin aus Eiweiss hat E. Fischer in salzsaurer Lösung die Werte ( $\alpha$ ) D = -12,56 à  $13,2^{\circ}$  gefunden, während Schulze und Winterstein 2) für Tyrosin aus Pflanzen höhere Werte bis zu ( $\alpha$ ) D =  $-16,2^{\circ}$  erhielten. Diese Forscher finden es wahrscheinlich, dass wenn man niedrigere Werte erhält, eine Verunreinigung mit razemischen Tyrosin vorliegt.

Das Tyrosin kann in sehr unreinem Zustande leuzinähnliche Kugeln bilden. Das gereinigte Tyrosin stellt dagegen farblose, seideglänzende, feine Nadeln dar, welche oft zu Büscheln oder Ballen gruppiert sind. Es ist sehr schwer löslich. Es wird von 2454 Teilen Wasser bei + 20° C und 154 Teilen siedendem Wasser gelöst, scheidet sich aber beim Erkalten in Büscheln von Nadeln aus. Bei Gegenwart von Alkalien, Ammoniak oder einer Mineralsäure löst es sich leichter. In Essigsäure ist es schwer löslich. Aus einer ammoniakalischen Lösung scheidet es sich bei der spontanen Verdunstung des Ammoniaks in Kristallen aus. 100 Teile Eisessig lösen im Sieden nur 0,18 Teile Tyrosin und hierdurch, namentlich nach Zusatz von dem gleichen Volumen Alkohol vor dem Sieden, kann das Leuzin quantitativ von dem Tyrosin getrennt werden (HABERMANN und EHRENFELD). Der l-Tyrosinäthylester kristallisiert in farblosen Prismen, die bei 108-109 °C schmelzen. Das a-Naphthylisozyanat-l-Tyrosin schmilzt bei 205-206°. Durch verschiedene pflanzliche, aber auch tierische Oxydasen, sog. Tyrosinasen, kann das Tyrosin unter Bildung von dunklen, gefärbten Produkten oxydiert werden (vergl. Kap. 1). Durch in den Rübensäften vorkommende Enzyme kann das Tyrosin nach Gonnermann<sup>8</sup>) in Homogentisinsäure übergeführt werden. Man erkennt das Tyrosin an der Kristallform und an folgenden Reaktionen.

Pirias Tyrosinprobe.

PIRIAS *Probe.* Man löst das Tyrosin in konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen auf, wobei Tyrosinschwefelsäure entsteht, lässt erkalten, verdünnt mit Wasser, neutralisiert mit BaCO<sub>3</sub> und filtriert. Das Filtrat gibt bei Zusatz von Eisenchloridlösung eine schöne violette Farbe. Die Reaktion wird durch Gegenwart von freier Mineralsäure und durch Zusatz von zu viel Eisenchlorid gestört.

HOFMANNS *Probe*. Übergiesst man eine kleine Menge Tyrosin im Reagenzglase mit etwas Wasser, fügt einige Tropfen der Millonschen Reagenzflüssigkeit zu und kocht die Probe einige Zeit, so färbt sich die Flüssigkeit schön

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 17.

Vergl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem.-Analyse,
 Auflage 1903. Ferner E. FISCHER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 32; SCHULZE u. WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

<sup>3)</sup> PELÜGERS Arch. 82.

dam einen roten Niederschlag. Man kann auch erst Merkurinitrat Hoffmanns rauf zum Sieden erhitzen und dann Salpetersäure, welche etwas lure enthält, zufügen.

Es Probe, von C. MÖRNER 1) modifiziert, wird in folgender Weise Zu ein paar ccm einer Lösung, welche aus 1 Vol. Formalin, 45 Vol-55 Vol. konzentrierter Schwefelsäure besteht, setzt man ein wenig Substanz oder in Lösung und erhitzt zum Sieden. Es stellt sich lange andauernde Grünfärbung ein.

Denigès-

**flalanin** (Phenyl- $\alpha$ -aminopropionsāure)  $C_0H_{11}NO_2 =$ 

NH<sub>2</sub>) ist zuerst von E. SCHULZE und BARBIERI<sup>2</sup>) in etiolierten H

ilingen gefunden worden. Es entsteht bei der Säurespaltung von E. Fischer und seine Mitarbeiter<sup>3</sup>) erhielten aus Hämo-Hornsubstanz 3.0, Ovalbumin und Kasein 2,5, Fibroin 1,5 und 4 p. c. Phenylalanin. ABDERHALDEN und SCHITTENHELM 4) erhielten 3,89 p. c.

Phenyl-

-Phenylalanin kristallisiert in kleinen, glänzenden Blättchen oder In, die ziemlich schwer in kaltem, leicht aber in heissem Wasser schaften. . Eine 5 prozentige, mit Salz- oder Schwefelsäure versetzte Lösung hosphorwolframsäure gefällt, eine verdünntere Lösung dagegen nicht. ılnis entsteht Phenylessigsäure. Beim Erhitzen mit Kaliumbichromat elsäure (von 25 p. c.) tritt ein Geruch nach Phenylazetaldehyd auf

rennung und Reindarstellung der drei Aminosäuren Asparaginsäure, ire und Tyrosin aus dem Gemenge der hydrolytischen Zersetzungsr Proteinsubstanzen geschieht oft im wesentlichen nach dem Ver-HLASIWETZ und HABERMANN mit den von anderen Forschern Abänderungen und Verbesserungen. Die Isolierung und Reingen den Aminosäuren geschieht sonst am besten nach dem Verfahren Trennung CHER und es besteht im wesentlichen darin, dass man diese Säuren und Rein-Salzsäure und Alkohol verestert, darauf die Ester durch Alkali aus der Amino-säuren.

ydraten abscheidet, dann die Ester unter sehr niedrigem Druck destilliert und endlich die verschiedenen Fraktionen durch Kochen oder durch Erhitzen mit Barytwasser verseift. Es entspricht nicht dieses Buches, eine detaillierte Darstellung dieser Methoden zu geben, s also bezüglich derselben auf das Hoppe-Seyler-Thierfeldersche 7. Auflage, und die Arbeit von E. FISCHER in den Ber. d. d. chem.

3. 39 S. 530, wo man auch die einschlägige Literatur findet, bin-

æden.

säure wird gebildet.

MGRS, Compt. rend. 180; C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87. d. d. Chem. Gesellsch. 14 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

gl. Fussnote 1, S. 84. mehr, f. physiol. Chem. 41.

Hier mag nur noch zugefügt werden, dass die Darstellung der β-Naphthalinsulfoderivate nach Fischer und Bergell, der 4-Nitrotoluol-2-Sulfoverbindungen nach Siegfried und der α-Naphthylisozyanatverbindungen nach Neuberg und Manasse 1) für die Isolierung und den Nachweis mehrerer Aminosäuren von Wichtigkeit sind.

Zystin, C<sub>β</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, (das Disulfid der α-Amino-β-Thiomileh-CH<sub>2</sub>—S—S—CH<sub>2</sub>

Zystin. Vorkommen. Proteinsubstanzen zuerst von K. MÖRNER und dann auch von EMBDEN erhalten worden. Külz<sup>2</sup>) hat es auch einmal als Produkt der tryptischen Fibrinverdauung erhalten. MÖRNER erhielt aus Rinderhorn 6,8, Menschenhaaren 13,92, Schalenhaut des Hühnereies 7,62, Serumalbumin 2,53, Serumglobulin 1,51, Fibrinogen 1,17 und Ovalbumin 0,29 p. c. Zystin.

Nach Neuberg und Mayer<sup>3</sup>) kommt indessen in der Natur ein zweites, von ihnen als "Steinzystin" bezeichnetes Zystin neben dem obigen "Proteinzystin" vor. Das Steinzystin soll β-Amino-α-Thiomilchsäure,

CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ĊH—S—S—ĊH , sein. ĊOOH ĊOOH

In wie weit es in den verschiedenen Fällen um das eine oder andere Zystin sich gehandelt hat, lässt sich nicht sagen. Das Proteinzystin hat man überwiegend aus Proteinsubstanzen, aber auch aus Steinen, das Steinzystin dagegen nur aus Harnsteinen erhalten. Rothera konnte indessen keinen Unterschied zwischen dem Steinzystin und dem von ihm aus Haaren dargestellten Zystin finden und zu ähnlichen Resultaten gelangten Fischer und Suzuki<sup>4</sup>), welche die Existenz des Steinzystins in Zweifel ziehen. Das Vorkommen von zwei strukturisomeren Zystinen ist indessen nicht unwahrscheinlich, und wichtige Beobachtungen von Mörner sprechen dafür, dass die zystinliefernde Gruppe der Proteinsubstanzen zwei Zystine enthält.

Das Zystin kommt in seltenen Fällen im Harne oder in Harnsteinen vor und ist ausserdem in der Rindsniere, in der Leber von Pferd und Delphin und in der Leber eines Säufers in Spuren gefunden worden. Abderhalden<sup>5</sup>) hat in einem Falle von familiärer Zystindiathese diesen Stoff im Harne und auch reichlich in den Organen (Milz) gefunden.

Die Konstitution des Zystins ist von Friedmann<sup>6</sup>) klargelegt worden und er hat auch die Beziehung desselben zu dem Taurin festgestellt. Das Zystin

Verschiedene Zystine.

FISCHER und BERGELL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35; NEUBERG und MANASSE ebenda 38; SIEGFRIED, Zeitschr. f. physiol, Chem. 43.

<sup>2)</sup> K. MÖRNER ebenda 28, 34 u. 42; EMBDEN ebenda 32; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 27.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 44.

<sup>4)</sup> ROTHERA, Journ, of Physiol. 32; FISCHER u. SUZUKI, Zeitschr. f. physiol, Chem. 45.

b) Zeitschr. f. physiol. Chem. 38.

<sup>6)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 8, S. 1.

ist nämlich das Disulfid des Zysteins, welches α-Amino-β-Thiomilchsäure ist. Konstitu-Aus diesem Zystein hat FRIEDMANN als Oxydationsprodukt Zysteinsäure, CH,SO,OH

Aminosulfopropionsaure, C3H2NSO5 = CH(NH2) erhalten, aus der unter CO2-COOH

Abspaltung Taurin entsteht.

Das Zystin ist auch synthetisch dargestellt worden. Ausgehend von dem Formylhippursäureester stellten Erlenmeyer jr. und Stoop erst den Benzoyl- synthese serinester dar, aus dem sie mit Phosphorpentasulfid den Benzoylzystinester er- des Zystins. hielten. Durch Spaltung des letzteren mit HCl erhielten sie Zystein und aus dem letzteren durch Oxydation inaktives Zystin. Von GABRIEL 1) ist ferner durch Spaltung des Rhodandihydrourazils mit Salzsäure ein Isozystein und aus letzterem durch Oxydation ein inaktives Zystin dargestellt worden.

Das Proteinzystin kristallisiert in dünnen, farblosen, sechsseitigen Täfelchen. Es löst sich nicht in Wasser, Alkohol, Äther oder Essigsäure, löst sich aber in Mineralsäuren und Oxalsäure. Es löst sich ferner in Alkalien, auch in Ammoniak, nicht aber in Ammoniumkarbonat. Das Zystin ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend. Mörner fand (a) D =  $-224.3^{\circ}$ . Durch Erhitzen mit Salzsaure kann es nach ihm in eine andere, in Nadeln kristallisierende Modifikation von schwächerer Linksdrehung oder sogar Rechtsdrehung übergehen. Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 165° während 12-15 Stunden erhielten NEUBERG und MAYER das inaktive Zystin. Ob dieses mit dem von ERLEN-MEYER synthetisch dargestellten inaktiven Zystin identisch ist, steht noch dahin. Durch Pilzgärung unter Benutzung von Aspergillus niger erhielten sie das rechtsdrehende Zystin. Das Zystin hat keinen Schmelzpunkt und zersetzt sich langsam bei 258-261°. Kocht man Zystin mit Alkalilauge, so zersetzt es sich und liefert Schwefelalkali, welches mit Bleiazetat oder Nitroprussidnatrium nachgewiesen werden kann. Nach MÖRNER treten hierbei höchstens 75 p. c. des Gesamtschwefels aus. Beim Behandeln des Zystins mit Zinn und Salzsäure entwickelt es nur wenig Schwefelwasserstoff und geht in Zystein über. Schüttelt man eine Lösung von Zystin in überschüssiger Natronlauge mit Reaktionen. Benzoylchlorid, so entsteht ein voluminöser Niederschlag von Benzoylzystin (BAUMANN und GOLDMANN 2), Die Benzoylverbindung schmilzt bei 182-184 0. Die Phenylzyanatverbindung schmilzt bei 1600 und geht durch Kochen mit 25.0/oiger Salzsäure in das Anhydrid, ein bei 1190 schmelzendes Hydantoin über. Mit Mineralsäuren und Basen bildet das Zystin kristallisierende Salze. Zur Isolierung und Abscheidung des Zystins eignet sich besonders die Ausfällung desselben mit Merkuriazetat. Beim Erhitzen auf einem Platinbleche schmilzt das Zystin nicht, fängt aber Feuer und verbrennt mit blaugrüner Flamme unter Entwickelung eines eigentümlichen scharfen Geruches. Mit A DEL AND A STATE OF THE PARTY OF THE PARTY

schaften

<sup>1)</sup> ERLENMEYER u. STOOP, Ber. d. d. Chem, Gesellsch, 36; Gahriel ebenda 38.

<sup>2)</sup> MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; BAUMANN u. GOLDMANN ebenda 12.

Salpetersäure erwärmt, löst sich das Zystin unter Zersetzung und hinterlässt beim Verdunsten einen rotbraunen Rückstand, der die Murexidprobe nicht gibt. Von Phosphorwolframsäure wird es aus schwefelsaurer Lösung allmählich gefällt.

Das Steinzystin unterscheidet sich nach Neuberg und Mayer von dem Steinzystin gewöhnlichen in mehreren Hinsichten, unter denen folgende zu nennen sind. Das optisch aktive Steinzystin kristallisiert in Nadeln; die sp. Drehung ist (a)  $D = -206^{\circ}$ , es schmilzt nnter deutlichem Aufblähen bei 190-192°. Die Benzoylverbindung schmilzt bei 157-1590; die Phenylzyanatverbindung schmilzt bei 170-1720 und wird durch Kochen mit Salzsäure nicht verändert.

> Zum Nachweis und Erkennung dienen die Kristallform, das Verhalten beim Erhitzen auf einem Platinblech und die Schwefelreaktionen nach dem Sieden mit Alkali. Über die Darstellung aus Proteinsubstanzen vergleiche man K. MÖRNER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 84). Bezüglich des Nachweises yon Zystin im Harne vergleiche man Kap. 15.

CH, . 8H Zystein  $(\alpha \cdot A \min \circ \cdot \beta \cdot T \text{ hiomilchs \text{a} ure}), C_2H_2NSO_2 = \dot{C}H(NH_2), \text{ entsteht aus}$ COOH

Zystin durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Es entsteht auch bei der Spaltung von Proteinsubstanzen, aber nicht, wie EMBDEN meinte, primär aus schwefelarmen Eiweisskörpern, sondern wie MÖRNEB und PATTEN¹) gezeigt haben, nur sekundär. Ausser dem α-Aminoβ.Thiozystein kommt in dem Eiweiss wie es scheint auch ein β-Amino-a-Thiozystein vor. Aus dem letsteren stammt nach MÖRNER wahrscheinlich die von ihm bei der Zersetzung des Zystins erhaltene  $\alpha$ -Thiomilchsäure, während das  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Thiosystein wahrscheinlich die Muttersubstanz des dabei erhaltenen Alanins ist. Das Zystein kann leicht in Zystin übergeführt werden.

Zu Alkali und Bleiazetat verhält es sich wie Zystin. Mit Nitroprussidnatrium und Eigen-schaften. Alkali gibt es eine stark purpurrote Färbung; mit Eisenchlorid gibt die Löeung eine indigoblaue Färbung, die rasch verschwindet.

> CH, Thiomilchsaure (a-Thiomilchsaure) C2H4SO2 = CH.SH haben einmal BAU-**ČOOH**

MANN und SUTER als Spaltungsprodukt aus Rinderhorn erhalten. Dass die Säure ein regel-Thiomilch mässiges Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen ist, welches man auch aus Eiweiss erhalten kann, ist erst von FRIEDMANN geseigt worden. FRÄNKEL<sup>2</sup>) hat die Säure aus Hämoglobin erhalten. Die von MÖRNER aus mehreren Proteinsubstanzen als Zersetzungsprodukt erhaltene Brenstraubensäure stammt nach ihm nur zum Teil aus dem Zystin her.

Taurin<sup>8</sup>) (Aminoāthylsulfonsāure)  $C_2H_7NSO_8 = \frac{CH_2 \cdot NH_2}{CH_2 \cdot SO_2OH}$ man allerdings nicht als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Proteinsubstanzen erhalten; seine Abstammung aus Eiweise ist aber von FRIEDMANN durch die nahe Beziehung des Taurins zu dem Zystein erwiesen worden. Das Taurin ist vorzugsweise als Spaltungsprodukt der Taurocholsäure bekannt und kann in

geringer Menge in dem Darminhalte vorkommen. Man hat das Taurin ferner

Zvatein.

siure.

Taurin.

<sup>1)</sup> Vergl. Fusenote 2, S. 29.

<sup>2)</sup> SUTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 8, 8. 184. FRÄNKEL, Sitz.-Ber. d. Wiss.-Akad, 112, IIb, 1903.

<sup>3)</sup> Das Taurin gehört zwar nicht zu den Spaltungsprodukten des Eiweisses, wird aber aus praktischen Rücksichten in Anschluss an das Zystin abgehandelt.

and Nieren von Rindern und im Blute und Muskeln kaltblütiger len.

Paurin kristallisiert in farblosen, oft sehr grossen, glänzenden, 4-6men. Es löst sich in 15-16 Teilen Wasser von gewöhnlicher bedeutend leichter in warmem Wasser. In absolutem Alkohol und und Veres unlöslich; in kaltem Weingeist löst es sich wenig, leichter in leim Sieden mit starker Alkalilauge liefert es Essigsäure und Eure, nicht aber Schwefelalkali. Der Gehalt an Schwefel kann als e nach dem Schmelzen mit Salpeter und Soda nachgewiesen werden. verbindet sich mit Metalloxyden. Die Verbindung mit Quecksilberse, unlöslich und entsteht, wenn eine Taurinlösung mit eben ge-Eksilberoxyd gekocht wird (J. Lang<sup>1</sup>). Diese Verbindung kann zum In Taurin verwertet werden. Das Taurin wird von Metallsalzen nicht

bin**dunge**n

barstellung des Taurins aus Rindergalle ist sehr leicht. Man kocht die Stunden mit Salzsäure. Das von Dyslysin und Choloidinsäure Itrat konzentriert man stark auf dem Wasserbade und filtriert warm allisiertem Kochsalz und anderer Fällung ab. Dann verdunstet man Darstellun b löst den Rückstand in Salzsäure von 5 p. c. und fällt mit dem und Nach-Volumen Alkohol von 95 p. c. Die Kristalle werden leicht durch leren aus Wasser rein weiss erhalten. Die salzsäurehaltige alkojung kann auf Glykokoll verarbeitet werden. Nach dem Verdunsten s löst man den Rückstand in Wasser, zersetzt die Lösung mit Bleifiltriert, entbleit die Lösung des Glykokollbleioxydes mit H2S und stark das neue Filtrat. Die ausgeschiedenen Kristalle werden dann Tierkohle entfärbt und die Lösung zur Kristallisation verdunstet.

is Taurin keine positiven Reaktionen zeigt, erkennt man es hauptder Kristallform, der Löslichkeit in Wasser und Unlöslichkeit in mer an der Verbindung mit Quecksilberoxyd, der Nichtfällbarkeit Isalze und vor allem dem Schwefelgehalte.

#### Oxymonoaminosäuren.

 $CH_{\mathfrak{g}}(OH)$  $(\alpha-A\min -\beta-Oxypropionsaure)$   $C_8H_7NO_8=CH(NH_2)$ , ist von E. COOH

id seinen Mitarbeitern<sup>2</sup>) als Spaltungsprodukt aus Fibroin (1,6 p. c.), 12 (0,68 p. c.), Serizin, Leim (0,4 p. c.) und Kasein erhalten worden. erhielten Kossel und Dakin<sup>8</sup>) 7,8 p. c. Serin. Synthetisch wurde FISCHER und LEUCHS 4) aus Ammoniak, Blausäure und Glykolaldehyd Auf einem anderen Wege, ausgehend von Formylhippursäureester,

Serin.

gl. Malys Jahresber. 6.

gl. Fusan. 1 S. 84.

schr. f. physiol. Chem. 41.

d. d. chem. Gesellsch. 85 und Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. Berlin 1902.

haben Erlenmeyer jr. und Stoop 1) durch Reduktion Benzoylserinester (daraus durch Saponifikation mit alkoholischer Lauge Benzoylserin) und aus ihm durch Sieden mit Schwefelsäure Serin erhalten.

soserin.

Das Isoseria ( $\beta$ -Amino- $\alpha$ -Oxyptopionsäure) ist von Ellinger aus Bromwasserstoff-Diaminopropionsäure und Silbernitrit und nach demselben Prinzipe von Neuberg und Silbermann  $^3$ ) aus der Chlorwasserstoffverbindung der Diaminopropionsäure dargestellt worden.

Das Serin löst sich in kaltem Wasser (23 Teile Wasser von 20°C), leichter in heissem. Die Lösung ist inaktiv und schmeckt süss. Aus Wasser kristallisiert das Serin in dünnen Blättchen, die unter Gasentwickelung gegen 240°C schmelzen.

kyaminoskuren. Das Vorkommen von Oxyaminobernsteinsäure, C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>5</sub>, unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten des Eiweisses hat SKRAUP sehr wahrscheinlich gemacht. Dieselbe Säure ist von Neuberg und Silbermann aus Diaminobernsteinsäure und Bariumnitrit in schwefelsaurer Lösung synthetisch dargestellt worden. Oxyaminokorksäure, C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>, hat Wohlemuth mis Wahrscheinlichkeit als Spaltungsprodukt eines Lebernukleoproteides nachweisen können, und zu der Oxyaminosäuregruppe gehört auch, wie es scheint, eine allerdings nicht aus Eiweiss, sondern aus Chondroitinschwefelsäure von Orgler und Neuberg<sup>2</sup>) isolierte Säure, C<sub>6</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>, die von ihnen als Tetraoxyaminokapronsäure aufgefasst wird.

### 2. Diaminosäuren (Hexonbasen).

Arginin (Guanidin-α-Aminovaleriansäure)

$$\begin{array}{ccc} (HN)C < \frac{NH_{2}}{NH} & CH_{2} \\ C_{6}H_{14}N_{4}O_{2} = & (CH_{2})_{2} & \\ & \dot{C}H(NH_{2}) \\ & \dot{C}OOH & \end{array},$$

welches zuerst von Schulze und Steiger in etiolierten Lupinen- und Kürbiskeimlingen entdeckt wurde, ist später auch in anderen Keimpflanzen, in Knollen und Wurzeln gefunden worden. Gulewitsch fand es in der Milz vom Rinde. Von Heden wurde es zuerst als Spaltungsprodukt von Hornsubstanz, Leim und mehreren Eiweissstoffen und dann von Kossel und seinen Schülern als Spaltungsprodukt der Proteinsubstanzen überhaupt nachgewiesen. In grösster Menge erhält man es aus den Protaminen; aber auch die Histone und einige pflanzliche Eiweisskörper (Edestin und Eiweiss aus Kiefersamen) geben reichlich Arginin. Auch unter den Produkten der Trypsinverdauung kommt das Arginin vor (Kossel und Kutscher)).

Beim Kochen mit Barytwasser wie auch durch Einwirkung von einem von Kossel und Dakin<sup>4</sup>) entdeckten Enzym, der Arginase, liefert das Arginin

- 1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 85.
- 2) ELLINGER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 87; NEUBERG u. SILBERMANN ebenda 87.
- 3) SKRAUP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; NEUBERG u. SILBERMANN, ebenda 44; WOHLGEMUTH, ebenda 44; ORGLER u. NEUBERG ebenda 87.
- 4) SCHULZE u. STEIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11; SCHULZE u. CASTORO ebenda 41; GULEWITSCH ebenda 80; HEDIN ebenda 20 u. 21; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda 22, 25, 26.

Arginin. Vortommen.

Von SCHULZE und WINTERSTEIN 1) ist es synthetisch n (a-d-Diaminovaleriansäure) und Zyanamid dargestellt worden.

Arginin ist eine, in rosettenartigen Drusen von Tafeln oder dünnen latallisierende, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol fast unlösliche velche mit mehreren Säuren und Metallsalzen kristallisierende Salze balze bildet. Die Lösung in angesäuertem Wasser wird von Phossaure gefällt. Unter den Salzen sind namentlich von Bedeutung schaften des Arginins. intrat-  $(C_6H_{14}N_4O_2)_2$ .  $Cu(NO_2)_2 + 3H_2O$ , die Silbersalze  $C_6H_{14}N_4O_2$ . igNO<sub>8</sub> (das leichtlöslichere) und  $C_8H_{14}N_4O_2$ . AgNO<sub>8</sub> +.\(^1/2  $H_2O$  (das here) Salz und die Verbindung mit Pikrolonsäure (STEUDEL 2).

Arginin ist rechtsdrehend; bei der Trypsinverdauung von Fibrin hat ECHER ein inaktives Arginin erhalten. Bei der Oxydation mit Perpaltet sich Guanidin ab, welches mit Natriumpikrat ausgefällt werden auf hat Orglmeister 3) ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung is in Hydrolysegemengen gegründet.

$$\begin{array}{c} CH_{1}(NH_{2})\\ \text{hin } (\alpha\cdot\delta\text{-Diaminovalerians aure}) \ C_{\delta}H_{12}N_{2}O_{2} = \begin{array}{c} (\dot{C}H_{2})_{2}\\ \dot{C}H(NH_{2}),\\ \dot{C}OOH \end{array}, \ \text{ist} \ \text{kein primares} \end{array}$$

lukt der Eiweissstoffe, entsteht aber aus Arginin beim Kochen mit Barytwasser. sher diese Substanz entdeckt hat, erhielt sie als Spaltungsprodukt der Ornithurin den Harn mit Benzoesäure gefütterter Hühner übergeht. Das Ornithin, welches ER und später von SÖRENSEN<sup>5</sup>) synthetisch dargestellt wurde, liefert, wie ELLINGER ei der Fäulnis Putrescin (Tetramethylendiamin) C4H8(NH2)2. Wie A. LORWY und ezeigt haben, geht das Ornithin auch im Organismus des Zystinurikers unter Ab-CO<sub>2</sub> in Putrescin über.

Ornithin.

mithin ist eine nicht kristallisierende, in wässeriger Lösung alkalisch reagierende che mehrere kristallisierende Salze gibt. Es wird von Phosphorwolframsäure 1 Metallsalzen, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser (Unterschied von 11t. Das salzsaure Ornithin ist rechtsdrehend, das synthetisch dargestellte ist n Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge geht es in Dibenzoylornithin s) über. Durch Spaltung von künstlich dargestellter, razemischer Ornithursäure gezeigt, dass die natürlich vorkommende Ornithursäure mit der rechtsdrehenden diaminovaleriansäure identisch ist.

schaften.

incessigsaure,  $C_2H_6N_2O_2 = CH(NH_2)_2COOH$ , ist von Drechsel<sup>7</sup>) als Spaldes Kaseins beim Sieden mit Zinn und Salzsäure erhalten worden. Sie kri-Prismen und gibt eine in kaltem Wasser wenig lösliche, in Alkohol fast unlössoylverbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann.

Diaminoessigsäure.

$$\iota\left(\alpha\text{-},\epsilon\text{-Diaminokapronsäure}\right), C_{8}H_{14}N_{2}O_{2} = \begin{matrix} \mathrm{CH}_{2}(\mathrm{NH}_{2}) \\ \mathrm{CHNH}_{2} \\ \mathrm{COOH} \end{matrix}, \text{ ist zuerst von}$$

<sup>,</sup> d. d. Chem. Gesellsch. 82 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 84. schr. f. physiol. Chem. 87 u. 44. PMEISTERS Beiträge 7.

<sup>,</sup> d. d. Chem. Gesellsch. 10 u. 11.

CHER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 34; SÖRENSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. INGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; LORWY u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol.

<sup>.</sup> d. sachs, Ges. d. Wissensch. 44. ten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Lysin. Vor-

Drechsel als Spaltungsprodukt des Kaseins entdeckt worden. Später hat er und seine Schüler wie auch Kossel und andere dasselbe als Spaltungsprodukt verschiedener Proteinstoffe gefunden. In einzelnen pflanzlichen Eiweissstoffen wie Zein und Gluteneiweiss, hat man es jedoch noch nicht nachweisen können. E. Schulze fand Lysin in Keimpflanzen von Lupinus luteus, Winterstein in reifem Käse. In grösster Menge, 28,8 p. c., hat man es aus einem Protamin, dem Zyprinin α, erhalten (Kossel und Dakin¹).

Lysin.

Von E. Fischer und Weigert <sup>3</sup>) ist das Lysin synthetisch dargestellt worden. Dieses Lysin war inaktiv, während das aus Eiweiss erhaltene immer optisch aktiv, und zwar rechtsdrehend, ist. Durch Erhitzen mit Barythydrat geht es in die inaktive Modifikation über. Bei der Fäulnis entsteht nach Ellinger <sup>3</sup>) aus dem Lysin Kadaverin (Pentamethylendiamin), C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, und dieselbe Base wird im Organismus des Zystinurikers aus dem Lysin unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung gebildet (A. Loewy und Neuberg).

Eigenschaften,

Salze.

Das Lysin ist in Wasser leicht löslich, kristallisiert aber nicht. Die wässerige Lösung wird durch Phosphorwolframsäure, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser gefällt (Unterschied von Arginin und Histidin). Mit Salzsäure gibt es zwei Chlorhydrate und mit Platinchlorid ein durch Alkohol fällbares Chloroplatinat von der Zusammensetzung  $C_6H_{14}N_2O_2$ .  $H_2PtCl_6+C_2H_5OH$ . Es gibt mit AgNO<sub>3</sub> zwei Silbersalze, eines von der Formel AgNO<sub>3</sub> +  $C_6H_{14}N_2O_2$  und ein anderes von der Formel AgNO<sub>3</sub> +  $C_6H_{14}N_2O_2$ . HNO<sub>3</sub>. Mit Benzoylchlorid und Alkali geht das Lysin in eine gepaarte Säure, die Lysursäure,  $C_6H_{12}(C_7H_5O)_2N_2O_2$  (Drechsel) über, welche der Ornithursäure homolog ist und deren schwer lösliches saures Baryumsalz zur Abscheidung des Lysins benutzt werden kann 4). Zur Erkennung des Lysins eignet sich auch gut das ziemlich schwerlösliche Pikrat, welches bei Zusatz von Natriumpikrat zu einer nicht zu verdünnten Lösung des Hydrochlorates sich ausscheidet.

Ein Lysin von etwas abweichenden Eigenschaften haben KUTSCHER und LOHMANN<sup>5</sup>) unter den Endprodukten der Pankreasselbstverdauung gefunden.

Lysatin oder Lysatinin. Die Formel dieser Substanz ist entweder  $C_0H_{13}N_3O_2$  oder Lysatin und  $C_0H_{11}N_3O + H_2O$ . In jenem Falle wäre die Base dem Kreatin,  $C_4H_0N_3O_2$ , in diesem dem Lysatinin. Kreatinin,  $C_4H_0N_3O$ , homolog, und dies ist der Grund, warum dieser Stoff sowohl Lysatin wie Lysatinin genannt worden ist. Ob das Lysatin ein chemisches Individuum oder, was HEDIN wahrscheinlich machte, nur ein Gemenge von Lysin und Arginin ist, steht noch dahin <sup>6</sup>).

<sup>1)</sup> DRECHSEL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 25; Siegfried, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 24; Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; Kossel ebenda 25; Kossel u. Mathews ebenda 25; Kossel u. Kutscher ebenda 31; Kutscher ebenda 29; Schulze ebenda 28; Winterstein, zit. nach Schulze u. Winterstein, Ergebnisse d. Physiol. I., Abt. 1, 1902; Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 29.

<sup>4)</sup> DRECHSEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 25; vergl. auch C. Willdenow, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

<sup>5)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 41.

<sup>6)</sup> HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; Stegfried ebenda 35.

din, C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, ist, wie S. Fränkel <sup>1</sup>) zuerst zeigte, keine Diaminodürfte auf Grund der Untersuchungen von H. Pauly, F. Knoop

Histidin

$$\ddot{C} = NH$$

 $\Delta$ US<sup>2</sup>) eine  $\alpha$ (?)-Amino- $\beta$ -imidazolpropionsäure  $\dot{CH}_2$ 

sein.

CH(NH<sub>2</sub>): COOH

Histidin ) wurde zuerst von Kossel als Spaltungsprodukt des Sturins Darauf wurde es von Hedin unter den Spaltungsprodukten des EiSäurehydrolyse, von Kutscher unter den Produkten der Trypsinund endlich auch als Spaltungsprodukt verschiedener Proteinsubstanzen
In den Protaminen, mit Ausnahme von dem Sturin, kommt es nicht
ir den Eiweissstoffen scheint das Globin (aus Pferdebluthämoglobin)
reich daran zu sein, indem nämlich Abderhalden darin 10,96 p. c.
ind. Auch in Keimpflanzen hat man es gefunden (E. Schulze ).

Histidin ist eine, in Wasser leicht, in Alkohol wenig lösliche, alkarende Substanz, die in nadel, und tafelförmigen, farblosen Kristallen

Vor-

rende Substanz, die in nadel- und tafelförmigen, farblosen Kristallen le wird von Phosphorwolframsäure gefällt, ist aber im Überschuss des ttels löslich (FRÄNKEL). Von Silbernitrat allein wird die wässerige iht gefällt; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser igegen ein amorpher, in überschüssigem Ammoniak leicht löslicher Von Quecksilberchlorid, aber noch besser von dem Sulfate in rer Lösung kann es gefällt und von den übrigen Diaminosäuren erden (Kossel und Patten). Das Chlorhydrat kristallisiert in schönen en Kristallen (BAUER), löst sich ziemlich leicht in Wasser, ist aber un-Alkohol und Äther. Mit Salzsäure und Methylalkohol gibt es das ende, bei 1960 C schmelzende Dichlorhydrat des Histidinmethylesters. in ist linksdrehend, seine Lösung in Salzsäure dagegen rechtsdrehend. rmen gibt es die Biuretreaktion (HERZOG 5) und es gibt auch nach ren von E. FISCHER (vergl. Xanthin Kap. 5) die Weidelsche Reak-KEL). Mit Diazobenzolsulfosäure in von Natriumkarbonat alkalischer it es eine sehr schöne Diazoreaktion, die nach PAULY in der Ver-

schafter Salze. Reaktione

L-Ber. d. Wien. Akad. 112. II. b. 1903.

ULY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; KNOOP u. WINDAUS, HOFMEISTERS Beitr. 7. man regelmässig das Histidin zusammen mit den Diaminosäuren gewinnt und abasen rechnet, wird es hier, trotzdem es keine Diaminosäure ist, zusammen mit undelt.

SSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; Hedin ebenda, Kutscher ebenda 25; 2da 26; Lawrow ebenda 28 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 84; Kossel und Leitschr. f. physiol. Chem. 31; Hart ebenda 33; Abderhalden ebenda 37; 24 u. 28.

SSEL u. PATTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88, BAUER ebenda 22, HERZOG

dünnung 1:20 000 dunkel kirschrot und bei 1:100 000 noch deutlich blassrot ist (Tyrosin gibt eine ähnliche Reaktion).

der Hexon-basen.

Zur Darstellung der obigen Basen kann man erst mit Phosphorwolfram-Darstellung säure sämtliche Basen ausfällen, wobei die Monoaminosäuren in Lösung bleiben. Der Niederschlag wird in kochendem Wasser mit Baryumhydroxyd zersetzt und aus dem neuen Filtrate die Basen als Silberverbindungen gewonnen. Bezüglich der näheren Details wird auf die oben zitierten Arbeiten von DRECHSEL und HEDIN hingewiesen. Kossel und Kutscher und neulich auch Winterstein 1) haben ein Verfahren zur Trennung des Histidins und Arginins als Silberverbindungen von dem Lysin und zum Nachweise des letzteren angegeben und endlich haben Kossel und Patten ein Verfahren zur Treunung des Histidins von Arginin mittelst Quecksilbersulfat ausgearbeitet.

Der Übersicht halber werden hier zuletzt die in einigen Proteinsubstanzen gefundenen Mengen der drei Hexonbasen (in Gewichtsprozenten) tabellarisch zusammengestellt.

Sturin 3 / Zyprinin (a) 5 / Andere Protamine 2 / Andere Protamine 2 / Histone 3 / Andere Protamine 2 / Histone 3 / Andere Protamine 2 / Andere Protamine 3 / Andere Pro						Arginin	Lysin	Histidin
Leim <sup>2</sup> u. <sup>3</sup> )	Zyprinin (a) *) Andere Protamine *) Histone *) Kasein *) Syntonin (aus Fleisch) *) Heterosyntonose *) der Protosyntonose *) tsen Edestin *) Eiweiss aus Kiefersamen *) Glutenkasein *) Glutenproteine *)		 	 	 	4,9 62,5 - 87,4 14,38 - 15,52 4,70 - 4,84 5,06 8,53 4,55 11,0 - 14,07 10,9 - 11,3 4,4 2,75 - 3,13	28,8 0 7,7-8,3 1,92-5,80 3,26 3,08-7,03 3,08 1,3 0,25-0,79 2,15 0,0	0 0 1,21-2,34 2,53-2,59 2,66 0,37-1,12 3,35 1,17 0,62-0,78 1,16 0,43-1,53

#### Oxydiaminosäuren.

Oxydiaminosebazinsäure (?) C10H20N2O5, hat WOHLGEMUTH 7) aus einem Nukleoproteid der Leber als Kupfersalz isoliert. Die freie Säure wurde in kleinen weissen Plättehen erhalten. Sie war schwer löslich in heissem Wasser, unlöslich in kaltem und in Alkohol. In Salzsäure gelöst war sie optisch inaktiv. Die sehön kristallisierende Phenylzyanatverbindung hatte den Schmelzpunkt 2060.

Dioxydiaminokorksaure, C. Hilo N. O., hat SKRAUP 5) bei der Hydrolyse des Kascins mit Salzsäure erhalten. Das Kupfersalz kristallisiert als dunkel blauviolette Rosetten, die aus

- 1) Kossel u. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; Winterstein ebenda 45; KOSSEL u. PATTEN 1. c.
  - 2) Kossel u. Kutscher, Zeitschr. f. physiol, Chem. 31.
  - 3) HART ebenda 33.
- 4) SCHULZE u. WINTERSTEIN ebenda 33; vergl, auch Kossel, Ber, d. d. Chem, Gesellsch. 34, S. 3236.
- 5) Kossel u. Kutscher, Zeitschr. f. physiol, Chem. 25 und Richards u. Gies, The Americ, Journ. of Physiol. 7.
  - 6) Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.
  - 7) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 37 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44.
  - 8) Zeitschr. f. physiol, Chem. 42,

Oxydiamino-sebazinsäure.

elmässigen, rechteckigen Platten zusammengesetzt sind. Es ist in kaltem Wasser Balich. Die freie Säure kristallizierte in farrenkrautähnlichen Gebilden. erhielt Suraup swei andere Sauren, die er als Kaseansäure  $C_9H_{16}N_2O_7$  und re C<sub>12</sub>H<sub>2e</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bezeichnet hat. Die Kassansäure kristallisiert, schmilzt bei 190 dreibasisch und wahrscheinlich eine Oxydiaminosäure. Die Kassinsäure ist zweisoment in swei Modifikationen vor. Die eine, die bei 228° schmilst, war schwach ; die andere, bei 245° schmelsende Modifikation war optisch inaktiv. Beide ; die inaktive jedoch in weniger gut ausgebildeten Formen. Die Kassinsäure alls eine Oxydiaminosaure su sein,

Andere Oxysluren.

tinotrioxydodekansaure, C12H2eN2O5, ist eine von E. FISCHER und ABDERrch Hydrolyse des Kaseins gewonnene Säure, welche der Kaseinsäure von SKRAUP Diaminotrian scheint, von ihr jedoch in optischer Hinsicht sich unterscheidet. Die Säure biwach linksdrehend, (a) D ungefähr = -9°. Die Säure kristallisiert in Blätt-kansäure. Boeetten oder kugeligen Aggregaten verwachsen sind. Sie schmeckt schwach bitter, allisierendes, in starker Salssäure schwer lösliches Chlorhydrat und ein kristalli-

### 3. Pyrrol- und Indol-Derivate.

rrolidinkarbonsäure, der Kürze halber a-Prolin genannt,  $C_5H_aNO_a =$ H.

iH. COOH, ist von E. Fischer als Spaltungsprodukt aus Kasein

und Eieralbumin (1,55 p. c.) und dann von ihm und seinen Miti der tryptischen Kaseinverdauung und als Spaltungsprodukt von 1 (1,46 p. c.), Leim (5,2 p. c.), Hornsubstanz (3,60 p. c.) und n dargestellt worden 2). Die so gewonnene Säure war meistens die de Modifikation. Kossel und Dakin 3) erhielten aus Salmin 11 p. c., α-Prolin. DEN und Mitarbeiter 4) aus Eialbumin 2,25, aus Thymushiston 1,46, 1,74 und aus Keratinsubstanzen 3,4-3,5 p. c. Ausser in dem amt das a-Prolin auch in Skombrin und Klupein, nicht aber im was nach Kossel gegen die sonst nahe liegende Annahme eines n Ursprunges von Ornithin und a-Prolin spricht.

einem, von ihm ausgearbeiteten allgemeinen Verfahren zur Synthese Synthese osäuren durch Phtalimidmalonester hat Sörensen 5) die a-Aminoansäure dargestellt und aus ihr erhielt er durch Eindampfen mit nter Wasserabspaltung das a-Prolin.

in Wasser und Alkohol leicht lösliche a-Prolin kristallisiert in ieln, die bei 203-206° unter Entwickelung von Pyrrolidingeruch Die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung wird von Phosphore gefällt. Zur Erkennung dient das Kupfersalz, das Anhydrid der

schr. f. physiol, Chem. 44.

schr. f. physiol. Chem. 42.

FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33 u. 35. Vergl, im übrigen Fussn. 1 S. 84. schr. f. physiol. Chem. 41.

DERHALDEN mit PREGL, ebenda 46, mit RONA ebenda 41, mit SCHITTENHELM it WELLS und LE COUNT ebenda 46.

Phenylisozyanatverbindung (Schmelzp. 144°) und das Pikrat (Alexandrofff¹). Die inaktive Säure und ihre Verbindungen zeigen etwas abweichende Eigenschaften. Bezüglich des Nachweises wird auf Seite 91 hingewiesen.

Bei der Hydrolyse von Leim und Kasein hat E. FISCHER<sup>3</sup>) eine Aminosäure von der Formel C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> erhalten, die bei der Reduktion α-Pyrrolidinkarbonsäure lieferte und nach ihm wahrscheinlich eine Oxypyrrolidin-α-Karbonsäure ist. Zwei ähnliche, inaktive Säuren sind von Leuchs<sup>3</sup>) synthetisch dargestellt worden.

ist ein bei der Trypsinverdauung und anderen, tiefer gehenden Zersetzungen der Eiweissstoffe, wie bei Fäulnis, Spaltung mit Barytwasser oder Schwefelsäure auftretendes Spaltungsprodukt der Eiweissstoffe, welches mit Chlor oder Brom ein rötlichviolettes Produkt, das sogenannte Proteinochrom gibt. Nenckt<sup>4</sup>) betrachtete das Tryptophan, wie man noch allgemein diese Säure nennt, als den Mutterstoff verschiedener tierischer Farbstoffe.

Die Reindarstellung des Tryptophans ist zuerst Hopkins und Cole b gelungen, und sie betrachteten die Säure als Skatolaminoessigsäure. Nachdem aber Ellinger b gezeigt hat, dass die Skatolkarbonsäure (Salkowski) und die Skatolessigsäure (Nencki) bezw. Indolessigsäure und Indolpropionsäure sind, hat man das Tryptophan als Indolaminopropionsäure aufzufassen.

Das Tryptophan kristallisiert in glänzenden Platten, die in heissem Wasser leicht, in kaltem schwieriger und in Alkohol wenig löslich sind. Bei hinreichend starkem Erhitzen liefert es Indol und Skatol. Es gibt die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins und eine rosarote Farbe bei Zusatz von Bromwasser (Tryptophanreaktion). Taucht man einen in Salzsäure eingetauchten und mit Wasser abgespülten Fichtenspan in die konzentrierte Tryptophanlösung, so nimmt er nach dem Trocknen eine Purpurfarbe an (Pyrrolreaktion). Das Tryptophan liefert, wie Hopkins und Cole?) später zeigten, bei anaërober Fäulnis Skatol-karbonsäure (Indolessigsäure), Skatol und Indol.

Eigenschaften. Reaktionen

Über die Darstellung der Phenylisozyanatverbindungen der Aminosäuren, vergl. man PAAL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27; MOUNEYRAT ebenda 33 und HOPPE-SEYLER-THIER-FELDERS Handbuch, 7. Aufl. ALEXANDROFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

<sup>2)</sup> Ber, d, d, Chem, Geseilsch, 85 u. 36.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 38.

<sup>4)</sup> Über das Tryptophan vergl. man Stadelmann, Zeitschr. f. Biologie 26; Neumeister ebenda 26; Nencki, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28; Beitler ebenda 31; Kurajeff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26; Klug, Pflügers Arch. 86.

<sup>5)</sup> Journal of Physiol. 27.

<sup>6)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 37 u. 38.

<sup>7)</sup> Journal of Physiol. 29. Vergl, auch Ellinger u. Gentzen, Hofmeisters Beiträge 4.

iglich des etwas umständlichen Darstellungsverfahrens muss auf die handlungen von HOPKINS und COLE verwiesen werden.

betanz hat LANGSTEIN 1) bei sehr anhaltender peptischer Verdauung von Blut-

Fäulnisprodukte der Eiweissstoffe sollen teils im Kapitel 9 (Darmd teils im Kapitel 15 (Fäulnisprodukte im Harne) abgehandelt

ILM, HOFMRISTERS Beiträge 8; SWAIN ebenda; LANGSTEIN vergl. HOFMEISTER, nd Gruppierung der Eiweisskörper, in Ergebnisse d. Physiol. 1. Abt. 1. 1902.

# Drittes Kapitel.

# Die Kohlehydrate.

Vorkommen der Kohlehydrate

Die mit diesem Namen bezeichneten Stoffe kommen besonders reichlich in dem Pflanzenreiche vor. Wie die Proteinstoffe die Hauptmasse der festen Teile der tierischen Gewebe bilden, so stellen nämlich die Kohlehydrate ihrerseits die Hauptmasse der Trockensubstanz des Pflanzenleibes dar. In dem Tierreiche kommen sie dagegen verhältnismässig spärlich, teils frei und teils als Bestandteile mehr komplexer Moleküle, der Proteide, vor. Als Nahrungsmittel sind sie sowohl für Menschen wie für Tiere von ausserordentlich grosser Bedeutung.

Definition der Kohlehydrate

Die Kohlehydrate enthalten nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Die zwei letztgenannten Elemente finden sich in der Regel in ihnen in derselben Relation wie im Wasser, also in der Relation 2:1; und dies ist der Grund, warum man ihnen seit alters her den Namen Kohlehydrate gegeben hat. Dieser Name ist indessen, streng genommen, nicht ganz zutreffend, denn abgesehen davon, dass es Stoffe gibt, welche, wie die Essigsäure und Milchsäure, keine Kohlehydrate sind und dennoch Sauerstoff und Wasserstoff in derselben Relation wie das Wasser enthalten, kennt man auch Zucker (die Rhamnose  $C_6H_{12}O_5$ ), welche die fraglichen Elemente in einem anderen Verhältnisse enthalten. Früher glaubte man auch die Kohlehydrate als Stoffe charakterisieren zu können, die im Moleküle 6 Atome Kohlenstoff oder ein Vielfaches davon enthalten; aber auch diese Anschauung ist nicht stichhaltig. Man kennt nämlich wahre Kohlehydrate, die weniger als 6, aber auch solche, die 7, 8 und 9 Kohlenstoffatome im Moleküle enthalten.

Äussere Eigenschaften oder Charaktere, welche allen Kohlehydraten gemeinsam sind und sie als eine besondere Gruppe von anderen Stoffen unterscheiden, gibt es ebenfalls nicht, denn die verschiedenen Kohlehydrate sind im Gegenteil hinsichtlich ihrer äusseren Eigenschaften in vielen Fällen sehr verschiedenartig. Unter solchen Umständen muss es schwierig sein, eine zutreffende Definition der Kohlehydrate zu geben.

In chemischer Hinsicht kann man indessen sagen, dass alle Kohlehydrate aldehyd- oder ketonartige Derivate mehrwertiger Alkohole sind. Die einfachsten Aldehyd-Kohlehydrate, die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide, sind nämlich oder Keton-derivate. entweder Aldehyde oder Ketone derartiger Alkohole, und die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate scheinen durch Anhydridbildung aus jenen entstanden zu sein. Tatsache ist es jedenfalls, dass die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate bei der hydrolytischen Spaltung entweder je zwei oder auch mehrere Moleküle von einfachen Zuckerarten liefern können.

Dem nun Gesagten entsprechend teilt man auch allgemein die Kohlehydrate in drei Hauptgruppen ein, nämlich in Monosaccharide, Disaccharide und Polysaccharide.

Unsere Kenntnis von den Kohlehydraten und deren Strukturverhältnissen ist in neuerer Zeit, Dank den bahnbrechenden Untersuchungen von Kiliani 1) und ganz besonders von E. FISCHER 3), höchst bedeutend erweitert worden.

Da die Kohlehydrate hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen, kann es selbstverständlich nicht hier am Platze sein, eine ausführliche Besprechung der zahlreichen bekannten Kohlehydrate zu geben. Dem Plane dieses Buches gemäss wird hier nur eine kurzgedrängte Übersicht geliefert und es können hierbei nur diejenigen Kohlehydrate berücksichtigt werden, die entweder im Tierreiche vorkommen oder als Nährstoffe für Menschen und Tiere von besonderer Bedeutung sind.

## Monosaccharide.

Sämtliche Zuckerarten, sowohl die Mono- wie die Disaccharide, werden hinsichtlich der Nomenklatur durch die Endung "ose" charakterisiert, die an Aldosen und einen die Herkunft oder andere Beziehungen andeutenden Stamm angefügt wird. Je nach der Anzahl der in dem Moleküle vorkommenden Kohlenstoff- oder, richtiger, Sauerstoffatome kann man dem entsprechend auch die Monosaccharide in Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen usw. einteilen.

Sämtliche Monosaccharide sind entweder Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole. Jene Zuckerarten werden Aldosen, diese dagegen Ketosen genannt. Die gewöhnliche Glukose ist also z. B. eine Aldose, der gewöhnliche Fruchtzucker dagegen eine Ketose. Diese Verschiedenheit findet in den Strukturformeln der zwei Zuckerarten ihren Ausdruck.

> Glukose = CH<sub>2</sub>(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CHO Fruktose  $= CH_2(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot CH_2(OH)$ .

<sup>1)</sup> Vergl, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 18, 19 u. 20.

<sup>2)</sup> Vergl, besonders E. FISCHERS Vortrag: "Synthesen in der Zuckergruppe" ebenda 23, S. 2114. Vorzügliche Arbeiten über die Kohlehydrate sind: "Kurzes Handbuch der Kohlebydrate\* von B. Tollens, Breslau, Bd. 2 1895 und Bd. 1 2. Auflage 1898, welche Arbeit auch ein sehr vollständiges Literaturverzeichnis enthält, und; Die Chemie der Zuckerarten von E. O. v. LIPPMANN, Braunschweig 1904.

Auch bei der Oxydation kommt dieser Unterschied zum Vorschein. Die Aldosen kann man nämlich hierbei in Oxysäuren von gleicher Kohlenstoffzahl: überführen, die Ketosen dagegen nur in Säuren von niederer Kohlenstoffzahl. Bei milder Oxydation liefern die Aldosen einbasische Oxysäuren, bei kräftigerer Oxydation dagegen zweibasische. So liefert die gewöhnliche Glukose im ersteren Falle Glukonsäure und im letzteren Zuckersäure.

> Glukonsäure = CH2(OH).[CH(OH)]4COOH Zuckersäure = COOH . [CH(OH)]4 . COOH.

Die ent-aprechen-den

Alkohole.

Die einbasischen Oxysäuren sind von grosser Bedeutung für die künstliche Darstellung der Monosaccharide. Diese Säuren können nämlich als Laktone durch naszierenden Wasserstoff in die zugehörigen Aldehyde - d. h. die entsprechenden Zuckerarten - übergeführt werden. Andererseits können sie auch durch Ernitzen mit Chinonia, Tyrena isomere Säuren übergehen, aus denen dann durch Reduktion stereoisomere Zuckerarten hervorgehen können,

Unter den Monosacchariden und besonders unter den Hexosen kommen zahlreiche Isomerien vor. In einigen Fällen, wie z. B. bei dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker, handelt es sich hierbei um eine verschiedene Konstitution (Aldosen oder Ketosen), in den meisten Fällen aber um durch die Gegenwart von asymmetrischen Kohlenstoffatomen be lingte Stereoisomerien.

Durch naszierenden Wasserstoff kann man die Monosaccharide in die entsprechenden mehrwertigen Alkohole überführen. So geht die Arabinose, welche eine Pentose, C5H10O5, ist, in den fünfwertigen Alkohol Arabit, CgH19O5, über. Die drei Hexosen Glukose, Fruktose und Galaktose, CaH12Oa, gehen in die entsprechenden drei Hexite Sorbit, Mannit und Dulzit, C6H14O6, über. Bei dieser Reduktion erhält man indessen zugleich auch einen zweiten, isomeren Alkohol; bei der Reduktion von Lävulose neben Mannit also auch Sorbit. Umgekehrt kann man durch vorsichtige Oxydation der mehrwertigen Alkohole die entsprechenden Zuckerarten darstellen.

Ebenso wie die gewöhnlichen Aldehyde und Ketone können auch die Zuckerarten Zyanwasserstoff aufnehmen. Es werden hierbei Zyanhydrine gebildet. Diese Additionsprodukte sind von besonderem Interesse dadurch, dass sie die künstliche Darstellung von kohlenstoffreicheren Zuekerarten aus kohlenstoffärmeren ermöglichen.

Geht man z. B. von der Glukose aus, so entsteht aus ihr durch Anlugerung von Zyanwasserstoff Glukozyanbydrin nach dem Schema:  $\mathrm{CH_2(OH)}$ ,  $[\mathrm{CH(OH)}]_4$ ,  $\mathrm{COH}$  +  $\mathrm{HCN}$  =  $\mathrm{CH_2(OH)}$ .  $[\mathrm{CH(OH)}]_4$ ,  $\mathrm{CH(OH)}$ ,  $\mathrm{CN}$ . Durch Verseifung geht aus ihm die eutsprechende Oxysäure hervor:  $\mathrm{CH_2OH}$ .  $[\mathrm{CH(OH)}]_4$ ,  $\mathrm{CH(OH)}$ ,  $\mathrm{CN}$  +  $\mathrm{2H_2O}$  =  $\mathrm{CH_2(OH)}$ .  $[\mathrm{CH(OH)}]_4$ ,  $\mathrm{CH(OH)}$ .  ${
m COOH}+{
m NH_3}.$  Aus dem Lakton dieser Säure erhält man dann durch Einwirkung von naszierendem Wasserstoff die Glukoheptose,  ${
m C_7H_{14}O_7}.$ 

Mit Hydroxylamin geben die Monosuccharide die entsprechenden Oxime, die Glukose z. B. Glukosoxim CH<sub>2</sub>(OH). [CH(OH)]<sub>4</sub>. CH: N. OH. Diese Verbindungen sind von Wichtigkeit dadurch, dass sie, wie Wollt.) gefunden hat, den Ausgangspunkt für den Abbau der Zuckerarten, d. h. für die Darstellung von kohlenstoffärmeren Zuckerarten aus kohlenstoffreicheren, z. B. Pentosen aus Hexosen, darstellen. (Vergl. WOIL a. a. O.)

Die Monosaccharide sind wie die Aldehyde stark reduzierende Stoffe. Aus Reduzieren- ammoniakalischer Silberlösung scheiden sie metallisches Silber ab und ebenso reduzieren sie beim Erwärmen in alkalischer Lösung mehrere Metalloxyde, wie Kupfer-, Wismut- und Quecksilberoxyd. Dieses Verhalten ist von grosser Bedeutung für den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Zuckerarten.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 26, S. 730,

Mit Phenylhydrazin oder substituierten Phenylhydrazinen geben die Zuckerarten unter Wasseraustritt erst Hydrazone, aus denen dann bei weiterer Einwirkung von Hydrazin beim Erwärmen in essigsaurer Lösung Osazone entstehen, Die Reaktion verläuft nach folgendem Schema:

> a) CH<sub>2</sub>(OH) [CH(OH)]<sub>2</sub> CH(OH) CHO + H<sub>2</sub>N NH , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> =  $CH_2(OH)[CH(OH)]_a CH(OH) CH : N. NH . C_6H_5 + H_2O.$ Phenylglukoshydrazon.

b) CH<sub>2</sub>(OH) [CH(OH)]<sub>8</sub> CH(OH) CH: N. NH. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + H<sub>2</sub>N. NH. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  $= CH_2(OH)[CH(OH)]_{\delta} C \cdot CH : N \cdot NH \cdot C_{\delta}H_{\delta}$ 

 $\ddot{N}$  . NH .  $C_6H_5$  +  $H_9O + H_2$ Phenylglukosazon.

Der Wasserstoff wird indessen nicht frei, sondern wirkt auf ein zweites Molekül Phenylhydrazin ein und spaltet es in Anilin und Ammoniak. H2N.NH.C6H5 + H2 = H2N.C6H5 + NHa.

Die Osazone sind meistens gelbgefärbte, kristallinische Verbindungen, die durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und optisches Verhalten voneinander sich unterscheiden und infolge hiervon für die Charakterisierung der einzelnen Zuckerarten eine grosse Bedeutung gewonnen haben. Sie sind aber auch in anderen Hinsichten von grosser Wichtigkeit für das Studium der Kohlehydrate geworden. Osazone. Sie eignen sich nämlich sehr gut zur Abscheidung der Zuckerarten aus Lösungen, in denen sie zusammen mit anderen Stoffen vorkommen, und sie sind ferner. auch für die künstliche Darstellung der Zuckerarten von grosser Bedeutung. Bei der Spaltung durch kurzdauerndes gelindes Erwärmen mit rauchender Salzsäure (für Disaccharide noch besser mit Benzaldehyd) 1), geben sie nämlich sogen. Os one, welche durch Reduktion in Glukosen, am öftesten in Ketosen übergehen.

Auch in anderer Weise kommt man von den Osazonen zu den entsprechenden Zuckern (Ketosen), nämlich durch direkte Reduktion der ersterenmit Essigsaure und Zinkstaub. Hierbei entsteht zuerst das entsprechende Osamin, aus Phenylglukosazon entsteht Isoglukosamin, aus dem darauf durch Behandlung mit salpetriger Säure der Zucker, in diesem Falle Fruchtzucker, entsteht.

Aus den Hydrazonen erhält man den Zucker durch Zersetzung mit Benzaldehyd (HERZFELD) oder mit Formaldehyd (RUFF und OLLENDORFF)<sup>2</sup>). Letzterer Hydrazonen ist besonders anwendbar, wenn man substituierte Hydrazine, namentlich Benzylphenyl-hydrazin verwendet.

Mit Ammoniak können die Glukosen Verbindungen eingehen, die man als Osamine aufgefasst hat (LOBRY DE BRUYN), die aber nach E. FISCHER 8) zum Unterschied von den wahren Osaminen besser Osimine genannt werden. Osimine und Aus einem solchen Osimin kann man durch Einwirkung von Ammoniak und Blausäure die entsprechende Osaminsäure erhalten, aus deren Salzsäurelakton durch Reduktion mit Natriumamalgam Osamin entsteht. In dieser Weise haben E. FISCHER und LEUCHS, ausgehend von d-Arabinose erst d-Arabinosimin,

Phenylreaktion.

<sup>1)</sup> E. FISCHER U. ARMSTRONG, Ber, d. d. Chem. Gesellsch. 35.

<sup>2)</sup> HERZFELD ebenda 28; RUFF B. OLLENDORFF ebenda 32.

<sup>3)</sup> LOBRY DE BRUYN ebenda 28; E. FISCHER ebenda 35.

dann d.Glukosaminsäure und endlich aus ihr Lakton das im Tierreich vorkommende d-Glukosamin, welches dem oben genannten Isoglukosamin isomer ist, künstlich dargestellt. In ähnlicher Weise erhielten sie 1) aus l-Arabinose l-Glukosamin.

Aus Glukose erhielten Knoop und Windaus?) durch Einwirkung von Zinkhydroxydammoniak bei Zimmertemperatur in grosser Menge Methylimidazol CH<sub>2</sub>

Imidazol-bildung

$$\overset{\ }{\operatorname{C}}$$
 NH . Durch diese Imidazolbildung ist eine genetische Beziehung  $\overset{\ }{\operatorname{CH}}$  - N

der Kohlehydrate zu dem Histidin und den Purinstoffen wahrscheinlich geworden.

Durch Einwirkung von Salzsäure auf alkoholische Zuckerlösungen erhält man, wie E. FISCHER und seine Schüler gezeigt haben, ätherartige Verbindungen die man Glukoside nennt. Ähnliche Glukoside, meistens Verbindungen mit Glukoside. aromatischen Substanzen, kommen sehr verbreitet im Pflanzenreiche vor. Auch die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate können nach Fischer als Glukoside der Zucker angesehen werden. So ist beispielsweise die Maltose das Glukosic und der Milchzucker das Galaktosid des Traubenzuckers.

der Zucker-

Durch die Einwirkung von Alkalien, selbst in kleinen Mengen, wie auch Obergang von alkalischen Erden und Bleihydroxyd kann, wie LOBRY DE BRUYN und atteninen-Alberda van Ekenstein ) gezeigt haben, eine wechselseitige Umwandlung von Zuckerarten wie Glukose, Fruktose und Mannose ineinander stattfinden.

> Bei der Einwirkung von Kali oder Natron entstehen hierbei aus jeder der drei Zucker arten, Glukose, Fruktose und Galaktose, vier andere Zucker, darunter zwei Ketosen. Es ent stehen also z. B. aus der Glukose zwei Ketosen — Fruktose und Pseudofruktose — fernei Mannose und ein nicht gärungsfähiger Zucker, die Glutose. Aus der Galaktose entsteher Talose und Galtose nebst zwei Ketosen, die Tagatose und Pseudotagatose.

> Ein Übergang verschiedener Zuckerarten ineinander kommt auch im Tier körper vor. Neuberg und Mayer 4) haben nämlich in Versuchen an Kanincher den direkten teilweisen Übergang der verschiedenen Mannosen in die entsprechen den Glukoeen verfolgen können.

Die Monosaccharide sind farb- und geruchlose, neutral reagierende und süss schmeckende, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol im allgemeinen schwei Eigenschaften der und in Äther nicht lösliche Stoffe, die wenigstens zum Teil in reinem Zu Monostande gut kristallisierbar sind. Sie sind optisch aktiv, teils links- und teils rechtsdrehend, es gibt aber auch optisch inaktive (razemische) Modifikationer die von zwei in optischer Hinsicht entgegengesetzten Komponenten gebildet sind

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36 u. 35 S. 3787.

<sup>2)</sup> Ebenda 88 und HOFMEISTERS Beiträge 6.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28 S. 3078; Bull. soc. chim. de Paris (3) 15; Chem. Zentralbl. 1896 2. u. 1897 2.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 87.

ļ

iegt nahe zur Hand, die Kohlehydrate, je nachdem sie linksdrehend ichtsdrehend, dextrogyr, oder optisch inaktiv sind, mit den Buchstaben zu bezeichnen. Dies ist auch in der Tat zum Teil gebräuchlich. rechtsdrehende Glukose als d-Glukose, die linksdrehende als l-Glukose aktive als i-Glukose bezeichnet. Emil Fischer hat indessen diese einem anderen Sinne gebraucht. Er bezeichnet nämlich hierdurch optische Verhalten, sondern vielmehr die Zusammengehörigkeit ver-Zuckerarten untereinander. So bezeichnet er z. B. die linksdrehende nicht als l-Fruktose, sondern als d-Fruktose, um dadurch ihre nahe zu der rechtsdrehenden d-Glukose zu zeigen. Diese Bezeichnungsligemein akzeptiert worden und die oben genannten Zeichen sagen wenigen Fällen etwas über das optische Verhalten aus.

spez. Drehung" bezeichnet man die Ablenkung in Kreisgraden, welche von s, in 1 com Flüssigkeit gelöst, bei einer Röhrenlänge von 1 dem bewirkt wird. g geschieht nunmehr allgemein bei  $+20^{\circ}$  C und bei homogenem Natronlicht. Sp.Drehung. ung, bei dieser Beleuchtung mit (a) D bezeichnet, drückt man durch die Formel Sp.Drehung. aus, in welcher a die abgelesene Drehung, 1 die Länge der Röhre in dem Gewichtsmenge Substanz in 1 ccm Flüssigkeit bedeutet. Umgekehrt lässt sich, Drehung bekannt ist, der Prozentgehalt P an Substanz nach der Formel P = sichem s die bekannte sp. Drehung bedeutet, berechnen.

frisch bereitete Zuckerlösung zeigt oft eine andere Drehung als wenn sie einige en hat. Nimmt das Drehungsvermögen allmählich ab, so bezeichnet man dies ion oder Mehrdrehung, während eine ailmähliche Zunahme des Drehungsagegen als Halbrotation oder Wenigerdrehung bezeichnet wird.

Hefe vergären einige, aber nicht alle Monosaccharide, und es sollen aur die Zuckerarten mit 3, 6 oder 9 Atomen Kohlenstoff im Moleküle vergärbar sein. Ganz unzweifelhaft dürfte allerdings die Gärfähigkeit Hefe nur für die Hexosengruppe bewiesen sein; sie kommt aber nicht en Hexosen zu. Diese Beschränkung der Gärfähigkeit auf nur gesaccharide steht nach E. FISCHER, ebenso wie die Wirkung der inn Enzyme auf Disaccharide und Glukoside, in naher Beziehung zu ien Konfiguration der Zuckerarten (vergl. Kap. 1). Diese verschiedene ion ist übrigens von Bedeutung nicht nur für die Einwirkung niederer auf die Zuckerarten, sondern auch für das Verhalten derselben in entwickelten Organismen. So haben die Untersuchungen von Neu-WOHLGEMUTH 1) über Arabinosen und von Neuberg und Mayer 2) osen gelehrt, dass vom Kaninchen die l-Arabinose und die d-Mannose als die d- und i-Arabinosen, bezw. l- und i-Mannosen verwertet d sie haben ferner gezeigt, dass die bei niederen Organismen vielfach Tendenz, inaktive Substanzen in die optisch aktiven Komponenten , auch bei höheren Organismen besteht.

h Einwirkung niederer Organismen verschiedener Art können die

Gärung und sterische

Konfigura-

itschr. f. physiol. Chem. 85. enda 87.

Zuckerarten auch verschiedenen anderen Gärungen, wie Milchsäure- und Buttersäuregärung und der schleimigen Gärung, unterliegen.

Die einfachen Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur als solche fertig gebildet vor, was namentlich mit den beiden sehr wichtigen Zuckerarten Vorkomen dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker der Fall ist. In reichlichen Mengen saccharide. kommen sie ferner in der Natur als mehr zusammengesetzte Kohlehydrate (Diund Polysaccharide) aber auch als esterartige Verbindungen mit verschiedenen Substanzen, als sogen. Glukoside, vor.

Unter den bisher bekannten Gruppen von Monosacchariden sind diejenigen, welche weniger als fünf oder mehr als sechs Atome Kohlenstoff im Moleküle enthalten, zwar von hohem wissenschaftlichem Interesse aber ohne weitere Bedeutung für die Tierchemie. Von den zwei übrigen Gruppen ist die Hexosengruppe die unverhältnismässig wichtigste, indem man nämlich seit alters her eigentlich nur die Kohlehydrate mit sechs Atomen Kohlenstoff als wahre Kohlehydrate betrachtet hat. Da man aber auch die Pentosen vielfach zum Gegenstand tierchemischer Untersuchungen gemacht hat, müssen sie hier, wenn auch nur in grösster Kürze, besprochen werden.

### Pentosen (C,H,O,).

Die Pentosen sind in der Regel nicht als solche in der Natur gefunden. sondern entstehen durch hydrolytische Spaltung von mehr komplexen Kohle-Vorkommen hydraten, den sogen. Pentosanen, besonders durch Kochen von Gummiarten mit verdünnter Mineralsäure, Die Pentosane kommen im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und sind besonders für den Aufbau gewisser Pflanzenbestandteile von grosser Bedeutung. Im Tierreiche sind die Pentosen zuerst von Salkowski und Jastrowitz in dem Harne eines Morphinisten und darauf von Salkowski und anderen mehrmals im Harne des Menschen gefunden worden. In mehreren Fällen von Diabetes beim Menschen, wie auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes, haben KÜLZ und VOGEL 1) kleine Mengen von Pentose im Harne nachweisen können. Pentose kommt ferner als Spaltungsprodukt eines vom Verf, aus dem Pankreas dargestellten Nukleoproteides vor und scheint übrigens nach den Beobachtungen von Blumenthal ein Bestandteil von Nukleoproteiden verschiedener Organe, Thymus, Thyreoidea, Gehirn. Milz und Leber zu sein. Über die Mengen der aus verschiedenen Organen erhältlichen Pentosen liegen Angaben von Grund und von Bendix und Eb-STEIN 2) vor.

Pentosen.

<sup>1)</sup> SALKOWSKI u. JASTBOWITZ, Zentralbl. f. d. Med. Wiss. 1892, S. 337 u. 593; SALKOWSKI, Berlin, klin. Wochenschr. 1865; BIAL, Zeitschr. f. klin, Med. 89; BIAL u. BLUMENTHAL, Deutsch. Med. Wochenschr. 1901, Nr. 2; KULZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biologie 32.

<sup>2)</sup> HAMMARSTEN, Zeitschr, f. physiol. Chem. 19; auch Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; BLUMENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. 34, 1898; GRUND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35; BENDIX u. EBSTEIN, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 2.

Nahrungsmittel für die pflanzenfressenden Tiere sind sowohl die Pen-TONE, SLOWTZOFF) wie die Pentosen von grosser Bedeutung. Über den letzteren liegen von Salkowski, Cremer, Neuberg und Wohl-) an Kaninchen und Hühnern angestellte Versuche vor, aus welchen t, dass diese Tiere Pentosen verwerten können. Inwieweit die Pen-Glykogenbilder wirksam sind, ist dagegen eine strittige Frage (vergl. Beim Menschen scheinen zwar die Pentosen resorbiert und zum Teil zu werden, sie gehen aber, selbst in kleinen Mengen eingenommen, in den Harn über 2).

Pentosen.

natürlich vorkommenden Pentosen sind reduzierende Aldosen, die allu den mit Hefe nicht gärenden Zuckerarten gerechnet werden. doch auch Beobachtungen vor (SALKOWSKI, BENDIX, SCHÖNE und , nach denen auch Pentosen vergären können<sup>8</sup>). Von Fäulnisbakterien e leicht zersetzt. Mit Phenylhydrazin und Essigsäure geben sie gelbkristallisierende Osazone, die in heissem Wasser löslich sind und deren unkte und optisches Verhalten für die Erkennung der verschiedenen wichtig sind. Beim Erhitzen mit Salzsäure liefern sie Furfurol aber vulinsäure. Das bei Destillation mit Salzsäure übergehende Furfurol Anilinazetatpapier, welches vom Furfurol schön rot gefärbt wird, nachwerden. Zur quantitativen Bestimmung kann man nach der Methode LENS das überdestillierte Furfurol mit Phlorogluzin in Phlorogluzid n und als solches wägen (vergl. Tollens und Kröber, Grund, Bendix Diese Methode ist jedoch nicht ganz einwandfrei, abgesehen ass auch Glukuronsäureverbindungen unter denselben Verhältnissen Fur-Als besonders brauchbare Pentosenreaktionen sind die enden (von Tollens) zu bezeichnen.

Eigenschaften.

1 Orzin-Salzsäureprobe. Man vermischt die Lösung, bezw. das Wasser, s die Substanz eingetragen wurde, mit dem gleichen Volumen konzen-Orzinprobe alzsäure, fügt etwas Orzin in Substanz hinzu und erhitzt. Bei Gegen-Pentose wird die Farbe der Lösung rötlich blau, später blaugrün, und roskopischer Untersuchung sieht man einen Absorptionsstreifen zwischen Kühlt man bis zur Lauwärme ab und schüttelt mit Amylalkohol, man eine blaugrüne Lösung, welche denselben Streifen zeigt.

5

Phlorogluzin-Salzsäureprobe wird in derselben Weise mit Anwen-

STONE, Amer. Chem. Journ. 14, zitiert bei Neuberg u. Wohlgemuth, Zeitschr. Chem. 85; SLOWTZOFF ebenda 84; SALKOWSKI l. c., Zentralbl.; CREMER, Zeitschr. 29 u. 42; NEUBERG u. WOHLGEMUTH l. c.

Vergl. EBSTEIN, VIRCHOWS Arch. 129; TOLLENS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29, CREMER 1. c.: LINDEMANN u. MAY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 56; SALKOWSKI, physiol. Chemie 80.

BALKOWSKI. ebenda 30; BENDIX, vergl. Chem. Zentralbl. 1900. I; SCHÖNE u. benda 1901. I.

BENDIX u. EBSTEIN l. c., wo man die Literatur findet.

dung von Phlorogluzin ausgeführt. Die beim Erhitzen schön kirschrot werdende ginzinprobe. Flüssigkeit wird bald trübe und ein Ausschütteln mit Amylalkohol ist deshalb hier besonders zweckmässig. Die rote amylalkoholische Lösung zeigt einen Streifen zwischen D und E. Die Orzinprobe ist aus mehreren Gründen besser als die Phlorogluzinprobe (Salkowski, Neuberg 1). Über die Anwendbarkeit dieser Proben bei Harnuntersuchungen vergl. man Kap. 15.

Mehrere Modifikationen dieser Reaktionen sind vorgeschlagen worden. Bhat 2) hat durch Zusatz von NaCl und Erhitzen auf nur 90-95° C die Orzingeaktion verfeinert. BIAL3) verwendet zu der Orzinprobe eine eisenchloridhaltige Salzsäure, wodurch jedoch die Reaktion eine fast zu grosse Empfindlichkeit erlangt. Bei Anwendung dieser Modifikation kann man bei zu starkem oder langdauerndem Erhitzen (112-2 Minuten) eine leicht zu verwechselnde Modifizierte Reaktion auch mit Zuekern der Sechskohlenstoffreihe erhalten (BIAL, VAN LEERSUM 1). Nach reaktionen. R. ADLER und O. ADLER kann man die Phlorogluzin- und Orzinprobe statt mit Salzsaure mit Eisessig und ein paar Tropfen Salzsäure ausführen. Dieselben Forscher benatzen ferner als Reagenz auf Pentosen ein Gemenge von gleichen Volumina Anilin und Eisessig. Nach Zusatz von ein wenig Peutose zu dem siedenden Gemenge erhalt man eine prächtig rote Farbe von essigsaurem Furfurolanilin, A. NEUMANN<sup>5</sup>) stellt die Orzinprobe mit Eisessig und tropfenweisem Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure an. Hierbei geben, bei genauem Einhalten der gegebenen Vorschriften, nicht nur die Pentosen, sondern auch Glukuronsäure, Glukose und Fruktose charakteristisch gefärbte Lösungen mit besonderen Absorptionsstreifen, welche zur Erkennung der verschiedenen Zuckern dienen können.

Bei der Ausführung der obengenannten zwei Proben hat man zu beachten, dass die Glukuronsäure ganz dieselben Reaktionen gibt, und ferner, dass die reaktionen. Farben an und für sich nicht beweisend sind. Man darf deshalb nie die spektroskopische Prüfung unterlassen. Beide Proben sind übrigens mehr als orientierende als wie definitive Pentosenreaktionen aufzufassen, und behufs einer sicheren Erkennung der Pentosen muss man deshalb auch die Osazone oder andere Verbindungen derselben darstellen.

Arabinosen.

Arabinosen. Die von Neuberg 6) aus Menschenharn isolierte Pentose ist i-Arabinose. Sie konnte aus dem Harne als Diphenylhydrazon isoliert werden, aus dem darauf durch Spaltung mit Formaldebyd die Arabinose regeneriert wurde. Die i-Arabinose kristallisiert, schmeckt süss, ist optisch inaktiv und schmilzt bei 163-1640 C. Ihr Diphenylhydrazon, welches nach Neuberg und WOHLGEMUTH?) auch zur quantitativen Bestimmung verwendbar ist, schmilzt bei 206° C, ist unlöslich in kaltem Wasser und Alkohol, leicht löslich in Pyridin-Das Osazon schmilzt bei 166-168° C.

Die rechtsdrehende l-Arabinose erhält man durch Kochen von arabischem Gummi oder Kirschgummi mit verdünnter Schwefelsäure. Die d-Arabinose ist synthetisch dargestellt worden. Das Diphenylhydrazon der l-Arabinose hat nach

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; NEUBERG ebenda 31.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. klin, Med. 47.

<sup>3)</sup> Deutsch, med. Wochenschr, 1902 und 1903 und Zeitschr. f. klin. Med. 50.

<sup>4)</sup> BIAL, Zeitschr. f. klio. Med. 50; VAN LEERSUM, HOFMEISTERS Beiträge 5.

<sup>5)</sup> R. u. O. ADLER, PFLUGERS Arch. 106. A. NEUMANN, Berlin, klin. Wochenschr. 1904.

<sup>6)</sup> Rer. d. d. Chem. Gesellsch. 33.

<sup>7)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 35.

en Schmelzpunkt 216-218°, nach Tollens und Maurenbrecher¹) I---205°.

Die einzige Organpentose, deren Isolierung bisher gelungen ron Neuberg aus dem Pankreasproteide isolierte l-Xylose, welche im Pflanzenreiche weit verbreiteten, aus Holzgummi durch Kochen ten Säuren erhältlichen Xylose identisch ist. Die Xylose kristal- Xylosen. ilzt bei 153-154° C, löst sich sehr leicht in Wasser, schwer in id ist schwach rechtsdrehend, (a)  $D = +18,1^{\circ}$ . Sie gibt ein n, welches bei 159-160° C schmilzt und ein nach Tollens und bei 107-108° schmelzendes Diphenylhydrazon. Mit Bromwasser lie Xylose in Xylonsäure, CH, OH(CHOH), COOH, überführen, deren 1ach Neuberg zum Nachweis und zur Isolierung der Xylose ge-

### Hexosen $(C_6H_{12}O_6)$ .

eser Gruppe gehören die wichtigsten und am besten bekannten einterarten, und die allermeisten übrigen, seit alters her als Kohle-Vorkommen machteten Stoffe sind Anhydride derselben. Einige Hexosen, wie zucker und der Fruchtzucker, kommen teils als solche in der Natur let vor und teils entstehen sie durch hydrolytische Spaltung anderer, mengesetzten Kohlehydrate oder Glukoside. Andere, wie die Man-Galaktose, entstehen durch hydrolytische Spaltung anderer Naturid wiederum einige, wie die Gulose, die Talose u. a., sind bisher zh gewonnen worden.

Hexosen, wie auch die Anhydride derselben, geben beim Sieden mit dünnten Mineralsäuren neben Ameisensäure und Huminsubstanzen e, C, H, O,. Die Hexosen sind zum Teil mit Hefe vergärbar, doch nur künstlich dargestellten Hexosen nicht oder jedenfalls nur sehr unvollständig.

Hexosen sind teils Aldosen und teils Ketosen, Zu jener Gruppe annose, Glukose, Gulose, Galaktose und Talose, zu Hexosen. ren die Fruktose und wahrscheinlich auch die Sorbinose. Man t ferner zwischen den d-, l- und i-Modifikationen, also z. B. zwischen -Glukose, und die Anzahl der Isomerien ist also sehr gross.

neisten und wichtigsten Synthesen von Kohlehydraten rühren von t und seinen Schülern her und sie fallen hauptsächlich innerhalb Aus diesem Grunde muss hier die Synthese der Hexosen, nur in grösster Kürze, besprochen werden.

rete künstliche Darstellung von Zucker rührt von BUTLEROW her. Bei der Bei Trioxymethylen, einem Polymeren des Formaldehydes, mit Kalkwasser erhielt inen schwach süss schmeckenden Sirup, Methylenitan. Von viel grösserer Be-

WBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 85 u. Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 83; TOLLENS RECHER ebenda 88.

WBERG, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 85; TOLLENS u. MÜTHER, ebenda 87.

sten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

deutung waren indessen die Arbeiten von O. LOEW 1), dem es gelang durch Kondensation von Formaldehyd bei Gegenwart von Basen ein Gemenge von mehreren Zuckerarten darzustellen, aus dem er einen garungsfähigen, von ihm Methose genannten Zucker isolierte. Die wichtigsten und umfassendsten Zuckersynthesen rühren aber von E. FISCHER 2) her.

Der Ausgangspunkt derselben ist die a-Akrose, die unter den Kondensationsprodukten des Formaldehydes vorkommt, die aber ihren Namen dadurch erhalten hat, dass sie aus Akroleinbromid durch Einwirkung von Basen entsteht (FISCHER), Man erhält sie auch neben B. Akrose durch Oxydation von Glyzerin mit Brom bei Gegenwart von Natriumkarbonat und Behandlung des entstandenen Gemenges mit Alkali. Bei der Oxydation mit Brom entsteht nämlich ein Gemenge von Glyzerinaldehyd, CH<sub>2</sub>OH.CH(OH).CHO, uud Dioxyazeton, CH<sub>2</sub>OH.CO.CH<sub>2</sub>OH, welche beide Stofle als wahre Zucker — Glyzerosen oder Triosen — bezeichnet werden konnen. Durch die Alkalieinwirkung findet, wie es scheint, eine Kondensation zu Hexosen statt.

Die  $\alpha$ -Akrose kann durch Umwandlung in ihr Osazon und Zurückverwandlung desselben in Zucker aus dem obigen Gemenge isoliert und rein gewonnen werden. Die  $\alpha$ -Akrose ist identisch mit der i-Fruktose. Mit Hefe vergärt die eine Hälfte derselben, die linksdrehende Synthesen d-Fruktose, während die rechtsdrehende l-Fruktose zurückbleibt. In dieser Weise gelingt also der Hexosen die Darstellung der i- und l-Fruktose.

Durch Reduktion der a-Akrose entsteht a-Akrit, welcher mit dem i-Mannit identisch ist. Durch Oxydation von i-Mannit erhält man i-Mannose, von welcher bei der Gärung nur die l-Mannose zurückbleibt. Durch weitere Oxydation liefert die i-Mannose i-Mannonsaure. Durch Überführung dieser Säure in Strychnin- oder Morphinsalz können durch fraktionierte Kristallisation die Salze der zwei aktiven Mannonsäuren getrennt werden. Aus diesen zwei Säuren, der d- und l-Mannonsäure, kann man die zwei entsprechenden Mannosen durch Reduktion gewinnen.

Aus der d-Mannose erhält man, mit dem Osazon als Zwischenstufe, in oben S. 107 angegebener Weise die d-Fruktose, und es bleibt also nur noch übrig, die Entstehung der Glukosen zu besprechen. Die d- und l-Mannousäuren gehen durch Erhitzen mit Chinolin zum Teil in d. und l'Glukonsäuren über, und durch Reduktion dieser Säuren erhält man Synthesen. d., bezw. l-Glukose. Diese letztere stellt man indessen noch besser aus l-Arabinose durch die Zyanhydrinreaktion und mit der l-Glukonsäure als nächste Zwischenstufe dar. Aus der Verbindung der l- und d-Glukonsäure zu i-Glukonsäure erhält man durch Reduktion die i-Glukose.

Ein besonderes Interesse hat die künstliche Darstellung von Zucker durch Kondensation von Formaldehyd gewonnen, indem nämlich nach der Assimilationshypothese von BAETEE in der Pflanze bei der Reduktion der Kohlensaure zuerst Formaldehyd gebildet wird, aus dem darauf durch Kondensation der Zucker entstehen soll. Durch besondere Versuche an der Alge Spirogyra hat BOKORNY<sup>3</sup>) gezeigt, dass formaldehydschwefligsaures Natron von den lebenden Algenzellen gespalten wird. Der freigewordene Formaldehyd wird sofort zu Kohlehydrat kondensiert und als Stärke niedergeschlagen.

Unter den bisher bekannten Hexosen sind eigentlich nur die Glukose, Fruktose und Galaktose von physiologisch-chemischem Interesse, weshalb auch die übrigen hier nur beiläufig erwähnt werden können.

Traubenzueker (d-Glukose), auch Glykose, Dextrose und Harnzucker genannt, findet sich reichlich in den Trauben und kommt ferner sehr häufig zugleich mit der Lävulose (d. Fruktose) in der Natur, wie in Honig, süssen Früchten, Samen, Wurzeln etc. vor. Bei Menschen und Tieren findet er sich im Darmkanale während der Verdauung, ferner in geringer Menge in Blut und Lymphe und spurenweise auch in anderen tierischen Flüssigkeiten Vorkommen und Geweben. Im Harne kommt er unter normalen Verhältnissen nur spurenweise, bei dem Diabetes dagegen in reichlicher Menge vor. Er entsteht auch durch hydrolytische Spaltung von Stärke, Dextrin und anderen zusammenge-

des Trauben-

zuckers.

<sup>1)</sup> BUTLEROW, Ann d. Chem. u. Pharm. 120, Compt. rend. 58; O. LOEW, Journ. f. prakt, Chem. (N. F.) 33 u. Ber. d. d. Chem. Gesellsch. Bde. 20, 21, 22.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21 u. l. c. S. 105 dieses Buches.

<sup>3)</sup> Biolog. Zentralbl, 12 S. 321 u. 481.

ohlehydraten wie auch durch Spaltung gewisser Glukoside. Die Frage, r aus Eiweiss oder aus Fett im Tierkörper gebildet werden kann, ist id soll in einem folgenden Kapitel (8) besprochen werden.

renschaften des Traubenzuckers. Der Traubenzucker kristallisiert 1 Mol. Kristallwasser in warzigen Massen aus kleinen Blättchen oder und teils wasserfrei in feinen Nadeln oder Prismen. Der kristalltige Zucker schmilzt schon unter 100°C und verliert das Kristallwasser C. Der wasserfreie schmilzt bei 146° C und geht bei 170° C unter gabe in Glukosan, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, über. Bei stärkerem Erhitzen geht er in über und wird dann zersetzt.

· Traubenzucker ist in Wasser leicht löslich. Diese Lösung, welche stark süss schmeckt als eine Rohrzuckerlösung entsprechender Kon-, ist rechtsdrehend und zeigt starke Birotation. Die sp. Drehung ist Konzentration abhängig, indem sie nämlich mit steigender Konzen-In einer 10 prozentigen Lösung von wasserfreier Glukose i jedoch bei + 20° C zu 52,74° angenommen werden können 1). Der ucker löst sich wenig in kaltem, leichter in siedend heissem Alkohol. Alkohol vom sp. Gewicht 0,837 lösen bei + 17,5° C 1,95 und im 7,7 Teile wasserfreie Glukose (ANTHON) 3). In Äther ist die Glukose

st man einer alkoholischen Glukoselösung eine alkoholische Atzkali-1, so scheidet sich ein amorpher Niederschlag von unlöslichem Zucker-Beim Erwärmen zersetzt sich das Zuckerkali leicht unter Gelb- oder bung und hierauf gründet sich die Mooresche Zuckerprobe. geht auch Verbindungen mit Kalk und Baryt ein.

MOORE sche Zuckerprobe. Versetzt man eine Glukoselösung mit Volumen Kali- oder Natronlauge und erwärmt, so wird die Lösung Die Moore-, dann orange, darauf gelbbraun und zuletzt dunkelbraun. Sie riecht ig auch schwach nach Karamel und dieser Geruch wird nach dem 1 noch deutlicher 8).

- t NaCl geht die Glukose mehrere kristallisierende Verbindungen ein, **n** die am leichtesten zu erhaltende,  $(C_6H_{12}O_6)_2$ . NaCl  $+H_2O$ , grosse, k, sechsseitige Doppelpyramide oder Rhomboeder mit 13,52 p.c. NaCl
- Bierhefe geht der Traubenzucker in neutraler oder von organischer hr schwach saurer Lösung in Alkoholgärung (vergl. Kap. 1) über: = 2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH + 2CO<sub>2</sub>. Neben dem Alkohol und der Kohlensäure besonders bei höherer Temperatur, kleine Mengen homologer Alkohole

Gärung des

naueres hierüber findet man bei TOLLENS: Handbuch der Kohlehydrate. 2. Aufl.

et nach TOLLENS Handbuch.

r die bei dieser Reaktion entstehenden Produkte vergl. man: FRAMM, PFLÜGEBS mentlich GAUD, Compt. rend. 119.

(Amylalkohol), Glyzerin und Bernsteinsäure. Bei Gegenwart von saurer Milch oder von Käse geht der Traubenzucker, besonders bei Gegenwart einer Base wie ZnO oder  $CaCO_3$ , in Milchsäuregärung über. Die Milchsäure kann dann ihrerseits wieder in Buttersäuregärung übergehen:  $2C_3H_6O_3=C_4H_8O_2+2CO_2+4H$ .

Der Traubenzucker reduziert in alkalischer Flüssigkeit mehrere Metalloxyde, wie Kupferoxyd, Wismutoxyd, Quecksilberoxyd, und hierauf gründen sich einige wichtigere Zuckerreaktionen.

Die Trommersche Probe gründet sich auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu Oxydul zu reduzieren. Man versetzt die Zuckerlösung mit etwa 1/5-1/8 Vol. Natronlauge und fügt dann vorsichtig eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu. Das Kupferoxydhydrat wird hierbei zu einer schön lazurblau gefärbten Flüssigkeit gelöst und man fährt mit dem Zusatze des Kupfersalzes fort, bis eine sehr kleine Menge Hydrat in der Flüssigkeit ungelöst bleibt. Man erwärmt darauf, und es scheidet sich dann schon unterhalb der Siedehitze gelbes Oxydulhydrat oder rotes Oxydul aus, Setzt man zu wenig Kupfersalz zu, so wird die Probe durch das Auftreten der Mooreschen Reaktion missfarbig braun gefärbt, während umgekehrt bei Zusatz von überschüssigem Kupfersalz das überschüssige Hydrat beim Sieden in ein wasserärmeres, schwarzbraunes Hydrat sich umsetzt und dadurch die Probe stört. Um diese Unannehmlichkeiten zu vermeiden, kann man als Reagenz die sog. Fehlingsche Flüssigkeit verwenden. Dieses Reagenz erhält man, wenn man gleiche Volumina einer alkalischen Seignettesalzlösung und einer Kupfersulfatlösung (vergl, bezüglich der Konzentration dieser Lösungen die quantitative Zuckerbestimmung im Harne) eben vor dem Gebrauche vermischt. Diese Lösung wird beim Sieden nicht reduziert oder merkbar verändert, das Tartrat hält das überschüssige Kupferoxydhydrat in Lösung und ein Überschuss des Reagenzes wirkt also nicht störend. Bei Gegenwart von Zucker wird diese Lösung reduziert.

Die Bötiger-Almensche Probe.

Die Trommorache Probe.

Die Böttger-Alménsche Probe gründet sich auf der Eigenschaft der Glukose, Wismutoxyd in alkalischer Flüssigkeit zu reduzieren. Das geeigneteste Reagenz erhält man nach der, von Nylander 1) nur unbedeutend veränderten Angabe Alméns durch Auflösen von 4 g Seignettesalz in 100 Teilen Natronlange von 10 p. c. NaOH und Digerieren mit 2 g Bismuthum subnitricum auf dem Wasserbade, bis möglichst viel von dem Wismutsalze gelöst worden ist. Setzt man einer Traubenzuckerlösung etwa 1/10 Vol. oder bei grossem Zuckergehalte eine etwas grössere Menge dieser Lösung zu und kocht etwa zwei Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit erst gelb, dann gelbbraun und zuletzt fast schwarz, und nach einiger Zeit setzt sie einen schwarzen Bodensatz von Wismut (?) ab.

Auf der Fähigkeit der Glukose, eine alkalische Quecksilberlösung beim Sieden zu reduzieren, basieren die Reaktion von KNAPP mit einer alkalischen

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. physiol. Chem. S.

Quecksilberzyanid- und die von Sachsse mit einer alkalischen Jodquecksilberkaliumlösung.

Beim Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin gibt eine Traubenzuckerlösung eine in feinen gelben Nadeln kristallisierende, in Wasser fast unlösliche, in siedendem Alkohol aber lösliche und aus der mit Wasser versetzten alkoholischen Lösung beim Entweichen des Alkohols wieder sich ausscheidende Fällung von Phenylglukosazon (vergl. S. 107). Diese Verbindung, welche in reinem Zustande bei 204-2050 schmilzt, löst sich leicht in Pyridin (0,25 g in 1 g), scheidet sich aber auf Zusatz von Benzol, Ligroin oder Äther aus glukosazon dieser Lösung wieder kristallinisch ab. Dieses Verhalten kann nach Neuberg 1) zur Reinigung des Osazons benutzt werden.

Von Bleizuckerlösung wird die Glukose nicht, von ammoniakalischem Bleiessig dagegen ziemlich vollständig gefällt. Beim Erwärmen färbt sich der Niederschlag fleischfarben bis rosarot. Reaktion von Rubner 2).

Versetzt man eine wässerige Lösung von Traubenzucker mit Benzoyl-Verhalten chlorid und einem Überschuss von Natronlauge und schüttelt, bis der Ge-chlorid und ruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist, so entsteht ein in Wasser und in der Lauge unlöslicher Niederschlag von Benzoesäureestern der Glukose (BAUMANN) 3).

Versetzt man 1/2 ccm einer verdünnten wässerigen Glukoselösung mit 1 Tropfen einer 10 prozentigen Lösung von α-Naphthol in azetonfreiem Alkohol und lässt darauf 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure langsam zufliessen, so wird Naphtholdie Berührungsschicht schön rotviolett, und beim Umschütteln nimmt das Gemenge eine schöne rotviolette Farbe an (Molisch). Die Reaktion beruht nach REINBOLD 4) darauf, dass zuerst eine flüchtige Substanz gebildet wird, die mit a-Naphthol und Schwefelsäure in der Wärme einen bläulich violetten Farbenton gibt. Bei stärkerem Erwärmen wird auch Furfurol, welches eine himbeerrote bis rubinrote Farbe gibt, gebildet.

Diazobenzolsulfosäure gibt in einer, mit fixem Alkali alkalisch gemachten Zuckerlösung nach 10-15 Minuten eine rote, allmählich etwas violett werdende Farbe, Orthonitrophenylpropiolsäure liefert mit wenig Zucker und kohlensaurem Natron beim Sieden Indigo, welcher von überschüssigem Zucker in Indigweiss übergeführt wird. Eine alkalische Traubenzuckerlösung wird beim Erwärmen und Zusatz von verdünnter Pikrin-säurelösung tief rot. Das Verhalten der Glukose bei einigen Pentosenreaktionen ist schon oben (S. 112) besprochen worden.

Zu der näheren Ausführung der obengenannten Reaktionen werden wir in einem folgenden Kapitel (über den Harn) zurückkommen.

Die Darstellung von reinem Traubenzucker geschieht am einfachsten durch Darstellung. Inversion von Rohrzucker nach der folgenden, von Soxhlet und Tollens etwas abgeänderten Methode von Schwarz<sup>5</sup>).

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem, Gesellsch. 32 S. 3384.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. Biologie 20.

<sup>3)</sup> Ber, d. d. Chem, Gesellsch, 19. Vergl, auch KUENY, Zeitschr, f. physiol, Chem. 14 und SKRAUP Wien. Sitz.-Ber, 98 (1888).

<sup>4)</sup> Mol.Isch, Monatshefte f. Chem. 7 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. S. 34 u. 49; REINBOLD, PFLÜGERS Arch. 103.

<sup>5)</sup> TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate. 2, Aufl. I. S. 39,

zuckers

Man versetzt 12 Liter Alkohol von 90 p. c. mit 480 ccm rauchender Salzsäure, erwärmt auf 45-50° C, trägt 4 Kilo gepulverten Rohrzucker allmählich ein und lässt nach 2 Stunden, nach welcher Zeit der Zucker gelöst und Darstellung invertiert ist, erkalten. Man rührt darauf etwas Dextrosenanhydrid ein, um die Kristallisation anzuregen, saugt nach einigen Tagen das Dextrosepulver mit der Luftpumpe ab, wäscht mit verdünntem Alkohol die Salzsäure weg und kristallisiert aus Alkohol oder Methylalkohol um. Nach Tollens ist es hierbei am besten, den Zucker in der Hälfte seines Gewichtes an Wasser im Wasserbade zu lösen und das doppelte Volumen von 90-95 prozentigem Alkohol

Nachweis zuckers.

Zum Nachweis des Traubenzuckers in tierischen Flüssigkeiten oder Gewebeextrakten dienen die obengenannten Reduktionsproben, die optische Untersuchung, die Gärungs- und die Phenylhydrazinprobe. Bezüglich der quantitativen Bestimmungsmethoden wird auf das Kapitel über den Harn verwiesen. In eiweisshaltigen Flüssigkeiten muss zuerst das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Essigsäurezusatz oder durch Ausfällen mit Alkohol oder Metallsalzen entfernt werden. Hinsichtlich der Schwierigkeiten, die hierbei bei Verarbeitung von Blut und serösen Flüssigkeiten entstehen, wird auf die Arbeiten von Schenck, Röhmann, Abeles und Seegen 1) verwiesen.

Die Gulosen sind dem Traubenzucker stereoisomere, kunstlich gewonnene Zuckerarten. Die d-Gulose erhält man durch Reduktion der d-Gulonsäure, die ihrerseits durch Reduktion der Glukuronsäure entsteht.

Mannosen. Die d-Mannose, auch Seminose genannt, entsteht neben d-Fruktose bei vorsichtiger Oxydation von d-Mannit. Man erhält sie aber auch durch Hydrolyse natür-licher Kohlehydrate wie Salepschleim und Reservezellulose (besonders aus Steinnussspänen). Sie ist rechtsdrehend, gart leicht mit Bierhefe, gibt ein in Wasser schwer lösliches Hydrazon und ein mit dem aus d-Glukose entstehenden identisches Osazon.

Fruchtzucker (d-Fruktose), auch Lävulose genannt, kommt, wie schon oben hervorgehoben wurde, mit Traubenzucker gemengt reichlich verbreitet in dem Pflanzenreiche und auch im Honig vor. Er entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Rohrzuckers und mehrerer anderen Kohlehydrate, wird aber besonders leicht durch hydrolytische Spaltung des Inulins gewonnen. In einigen Fällen ist bei Diabetes mellitus sein Vorkommen im Harne erwiesen worden. NEUBERG und STRAUSS<sup>2</sup>) haben ihn auch in einigen Fällen in Blutserum und Exsudaten von Menschen nachweisen können.

Fruchtzucker

Der Fruchtzucker kristallisiert verhältnismässig schwer, teils wasserfrei und teils in wasserhaltigen Kristallnadeln. In Wasser löst er sich leicht, in kaltem, absolutem Alkohol fast nicht, in siedendem dagegen ziemlich reichlich. Die Lösung in Wasser ist linksdrehend. Mit Hefe vergärt der Fruchtzucker; er gibt dieselben Reduktionsproben wie die Glukose und dasselbe Osazon. Mit Kalk gibt er Verbindungen, die schwerlöslicher als die entsprechenden Dextroseverbindungen sind. Er wird weder von Bleizucker noch von Bleiessig gefällt.

Die Lävulose reduziert Kupfer weniger stark als die Glukose. Unter gleichen Bedingungen verhält sich die Reduktionsfähigkeit der Glukose zu der der Lävulose wie 100:92.08.

<sup>1)</sup> SCHENCE, PFLÜGERS Arch. 46 n. 47; RÖHMANN, Zentralbl. f. Physiol. 4; ABELES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; SEEGEN, Zentralbl. f. Physiol. 4.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, wo man auch die altere Literatur findet.

Zur Erkennung der Lävulose und solcher Zuckerarten, die bei ihrer Spaltung Lävulose liefern, kann man die Reaktion von Seliwanoff mit Salzsäure und Resorzin benutzen. Zu einigen ccm eines Gemenges von Salzsäure und Wasser setzt man eine kleine Menge der Zuckerlösung oder des Zuckers in Substanz, fügt einige Kriställchen Resorzin hinzu und erhitzt. Die Flüssigkeit wird hierbei schön tiefrot und setzt allmählich einen in Alkohol mit schön roter Farbe löslichen Niederschlag ab. Nach OFNER 1) darf das Gemenge nicht Reaktion mehr als 12 p. c. Chlorwasserstoff enthalten und das Kochen soll nicht länger Seliwanoff. als 20 Sekunden fortdauern, weil bei zu starkem Säuregehalte und zu anhaltendem Erhitzen auch Glukose, Mannose und sogar Maltose eine ähnliche Reaktion geben können. R. und O. Adler 3) stellen die Reaktion mit Eisessig, einigen Tropfen Salzsäure und etwas Resorzin an, wobei man die Reaktion nicht mit Aldosen erhalten soll. Die Seliwanoffsche Reaktion, welche man durch Kombination mit der spektroskopischen Untersuchung nach Rosin verschärfen kann, ist bei richtiger Ausführung nach NEUBERG 8) eine allgemeine Ketosenreaktion.

Von besonderem Wert für die Abscheidung und den Nachweis der Fruktose ist nach Neuberg 4) das Methylphenylhydrazin, welches mit ihr das charakteristische Fruktosemethylphenylosazon gibt. Dieses Osazon, aus Alkohol um- Nachweis. kristallisiert, hat den Schmelzpunkt 153°. Im Pyridinalkoholgemisch (0,2 g Osazon in 4 ccm Pyridin + 6 ccm absolutem Alkohol) zeigt es eine Rechtsdrehung =  $1^{\circ}$  40'.

Gegen die Brauchbarkeit des Methylphenylhydrazins zum Nachweis der Fruktose hat indessen Ofner Einwände erhoben. Er hat nämlich auch mit Glukose und Methylphenylhydrazin das Osazon erhalten, wenn auch das letztere viel rascher aus Fruktose als aus Glukose gebildet wird. Erst wenn die Ausscheidung von Osazonkristallen mit dem Methylphenylhydrazin nach Zusatz von Essigsäure innerhalb von höchstens 5 Stunden bei Zimmertemperatur sich vollzogen hat, ist nach Ofner by die Gegenwart von Fruktose sicher bewiesen.

Auch die Brauchbarkeit der sekundären, asymmetrischen Hydrazine als allgemeines Reagenz auf Ketosen und als Mittel zur Trennung derselben von den Aldosen wird von

Der Fruchtzucker wird, wie oben gesagt, am besten durch hydrolytische Spaltung von Inulin, durch Erwärmen mit schwach säurehaltigem Wasser, ge-

Sorbose (Sorbin) hat man eine andere Ketose genannt, die aus Vogelbeersaft unter gewissen Bedingungen erhalten wird. Sie kristallisiert, ist linksdrehend und wird durch Reduktion in Sorbit übergeführt.

Galaktose (nicht zu verwechseln mit Laktose oder Milchzucker) entsteht durch hydrolytische Spaltung von Milchzucker und durch Hydrolyse von vielen

<sup>1)</sup> Monatsheft f. Chem. 25.

<sup>2)</sup> Vergl. Fussnote 5, S. 112.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; ROSIN ebenda 38.

<sup>4)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35; ferner NEUBERG und STRAUSS ebenda 36.

<sup>5)</sup> Ber, d, d, Chem, Gesellsch. 37 und Zeitschr, f. physiol, Chem, 45.

Galaktose, anderen Kohlehydraten, besonders Gummiarten und Schleimstoffen. Sie entsteht auch beim Erhitzen des aus dem Gehirne darstellbaren stickstoffhaltigen Glukosides Zerebrin mit verdünnter Mineralsäure.

Sie kristallisiert in Nadeln oder Blättchen, die bei 168° C schmelzen. In Wasser löst sie sich etwas schwerer als Glukose. Sie ist stark rechtsdrehend und zeigt Mehrdrehung. Mit gewöhnlicher Hefe kann die Galaktose zwar langsam aber fast vollständig vergären. Sie vergärt durch eine grosse Anzahl Hefearten (E. FISCHER und THIERFELDER), nicht aber, was für physiologisch chemische Untersuchungen wichtig ist, durch Saccharomyces apiculatus 1). Sie reduziert Fehlings Lösung etwas schwächer als Glukose, und 10 ccm dieser Lösung entsprechen nach Soxhlet 0,0511 g Glaktose in 1 %-iger Lösung. Ihr Phenylosazon, welches in heissem Wasser sehr wenig, in heissem Alkohol dagegen verhältnismässig leicht löslich ist, schmilzt bei 1390 C. Seine Lösung in Eisessig ist optisch inaktiv. Bei der Probe mit Salzsäure und Phlorogluzin gibt die Galaktose eine ähnliche Farbe wie die Pentosen; die Lösung zeigt aber nicht das Band im Spektrum. Bei der Oxydation gibt die Galaktose erst Galaktonsaure und dann Schleimsaure. Die l- und i-Galaktosen sind künstlich dargestellt worden.

Talose ist eine kunstlich durch Reduktion der Talonsaure dargestellte Zuckerart. Die Talonsäure entsteht ihrerseits aus der d-Galaktonsäure durch Erhitzen derselben mit Chinolin oder Pyridin auf 140-150° C.

# Anhang zu den Hexosen.

**d-Glukosamin**<sup>2</sup>) (Chitosamin), 
$$C_0H_{13}NO_5 = \frac{CH_2OH}{\dot{C}H \cdot OH)_3}$$
, dessen syn-COH

thetische Darstellung schon in dem Vorigen (S. 108) besprochen wurde, ist zuerst von Ledderhose 3) aus Chitin durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure dargestellt worden. In neuerer Zeit hat man es als Spaltungsprodukt aus Glukosamin mehreren Muzinsubstanzen und Eiweissstoffen erhalten (vergl. Kap. 2 S. 33 und 65). Das Glukosamin ist, wie E. Fischer und Leuchs b) gezeigt haben, ein Derivat der Glukose oder der d-Mannose, wahrscheinlich der Glukose, und als Mittelglied zwischen den Hexosen und den aus Eiweisskörpern erhältlichen Oxyaminosäuren stellt es gewissermassen eine Brücke zwischen Eiweiss und Kohlehydraten dar.

> Die freie Base ist leicht löslich in Wasser mit alkalischer Reaktion und zersetzt sich rasch. Das charakteristische chlorwasserstoffsaure Salz bildet farblose,

Chitosamin

<sup>1)</sup> Vergl. F. Volt, Zeitschr. f. Biologie 28 u. 29

<sup>2)</sup> Im Anschluss an den Vorschlag E, FISCHERS wird hier der Name Glukosamin statt des in letzter Zeit allgemein üblichen Namens Chitosamin gebraucht.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiel. Chem. 2 u. 4.

<sup>4)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36.

luftbeständige Kristalle, die in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer und in Äther nicht löslich sind. Die Lösung ist rechtsdrehend, (a) D = +70,15 à 74,64 bei verschiedener Konzentration 1). Das Glukosamin wirkt reduzierend wie die Gluschaften u. kose und gibt dasselbe Osazon, gärt aber nicht. Mit Benzoylchlorid und Na- bindungen. tronlauge gibt es kristallisierbare Ester. In alkalischer Lösung gibt es mit Phenylisozyanat eine Verbindung, die durch Essigsäure in ihr Anhydrid übergeführt wird und zur Abscheidung und zum Nachweis des Glukosamins wertvoll ist (STEUDEL) 2). Durch Oxydation mit Salpetersäure liefert es Norisozuckersäure, welche als Bleisalz abgetrennt werden kann und deren in Wasser schwerlösliche Salze mit Cinchonin oder Chinin man ebenfalls sehr vorteilhaft zur Erkennung des Glukosamins benutzt (Neuberg und Wolff) 8). Bei der Oxydation mit Brom entsteht Chitaminsäure (d-Glukosaminsäure), welche durch salpetrige Säure in Chitarsäure, CoH10O6, übergeht. Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Glukosamin kann man den nicht gärenden Zucker Chitose erhalten.

Eine Reaktion, welche nicht dem freien Glukosamin wohl aber den Muzinen und anderen Proteinstoffen, welche ein azetyliertes Glukosamin enthalten, zukommt, ist die Renktion von Reaktion EHRLICH's), welche darin besteht, dass die fraglichen Substanzen, nach vorhergehender Be-von Ebrlich. handlung mit Alkali, mit einer salzsauren Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd erwärmt, eine prachtvolle rote Farbe geben.

Die Darstellung des Glukosamins geschieht am besten aus entkalkten Hummerschalen mit heisser konzentrierter Salzsäure (vergl. Hoppe-Seylen-THIERFELDERS Handbuch 7. Aufl.). Bezüglich seiner Darstellung aus Proteinsubstanzen wird auf die, Seite 33 Fussnote 8 zitierten Arbeiten hingewiesen.

Galaktosamin ist von Schulz und Ditthorn 5) aus einem Glykoproteid der Eiweissdrüse des Frosches dargestellt worden,

#### CHO

Glukuronsäure, C6H10O7 = (CH . OH)4, ist ein Derivat der Glukose

und sie ist von E. Fischer und Piloty 6) durch Reduktion der Zuckerlakton-Glakuronsäure synthetisch dargestellt worden. Bei ihrer Oxydation mit Brom entsteht Zuckersäure, bei ihrer Reduktion Gulonsäurelakton. Durch fermentative Kohlensäureabspaltung mittelst Fäulnisbakterien haben Salkowski und Neuberg 7) aus Glukuronsäure l-Xylose erhalten.

In freiem Zustande ist die Glukuronsäure nicht im Tierkörper gefunden worden. Als gepaarte Säure, Phenol- und wahrscheinlich auch Indoxyl- und

<sup>1)</sup> Vergl. hierüber HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch. 7, Aufl. SUNDWIK, Zeitschr, f. physiol, Chem. 34,

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 34.

<sup>3)</sup> Ber, d, d, Chem. Gesellsch, 34.

<sup>4)</sup> Mediz. Woche 1901, Nr. 15 zitiert nach Langstein, Ergebnisse d. Physiologie. I. Abt. 1, 8 88.

b) Zeitschr. f. physiol, Chem. 29.

<sup>6)</sup> Ber. d d. Chem, Gesellsch. 24.

<sup>7)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

Skatoxylglukuronsäure, kommt sie in geringer Menge im normalen Harne vor (MAYER und NEUBERG). In viel grösserer Menge geht sie als gepaarte Saure nach Einnahme von mehreren aromatischen und auch fetten Substanzen, darunter z. B. Kampfer und Chloralhydrat, in den Harn über. Sie wurde auch zuerst von Schmiedeberg und Meyer aus Kamphoglukuronsäure und dann von v. Mehring 1) aus Urochloralsäure durch Spaltung mit verdünnter Säure gewonnen. Nach P. MAYER<sup>2</sup>) nimmt die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure und Oxalsäure, und deshalb kann nach ihm auch eine vermehrte Ausscheidung gepaarter Glukuronsäuren in gewissen Fällen der Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation der Glukose sein (vergl. Kap. 15). Gepaarte Glukuronsäuren kommen auch regelmässig im Blute (P. MAYER, LÉPINE und Boulup<sup>3</sup>), angeblieh auch in den Fäzes und der Galle<sup>4</sup>) vor. Neuberg und Neimann 5) haben einige gepaarten Glukuronsäuren (vergl. Kap. 15), unter ihnen auch die Euxanthinsäure, synthetisch dargestellt. Dieselbe kommt sonst in reichlicher Menge als Magnesiumsalz in der Malerfarbe "Jaune indien", welche gewöhnlich als Material zur Reindarstellung der Glukuronsäure benutzt wird, vor.

Eigenschaften der Glukurensäure.

Vor-

kommen

Die Glukuronsäure ist nicht in Kristallen, sondern nur als Sirup erhalten worden. Sie löst sich in Alkohol und ist in Wasser leicht löslich, Wird die wässerige Lösung eine Stunde gekocht, so geht die Säure zum Teil (20 p. c.) in das kristallisierende, in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Lakton, Glukuron, C.H.O., über. Die Alkalisalze der Säure kristallieren. Sättigt man eine konzentrierte Lösung der Säure mit Barythydrat, so scheidet sich basisches Baryumsalz aus. Das neutrale Bleisalz ist in Wasser löslich, das basische dagegen unlöslich. Das leicht kristallisierende Cinchoninsalz kann zur Isolierung der Glukuronsäure dienen (Neuberg) 6). Die Glukuronsäure ist rechtsdrehend, während die gepaarten Säuren linksdrehend sind; sie verhält sich zu den Reduktionsproben wie die Glukose, gärt aber nicht mit Hefe. Sie gibt die Pentosenreaktionen mit Phlorogluzin- und Orzinsalzsäure und liefert bei Destillation mit Salzsäure reichlich Furfurol. Bei der Phenylhydrazinprobe hat man mehrere kristallisierende, aber nicht hinreichend charakteristische Verbindungen erhalten (THIERFELDER, P. MAYER) 7). Durch Einwirkung von 3 Mol. Phenylhydrazin und der erforderlichen Menge Essigsäure auf je 1 Mol. Glukuronsäure bei 40° C während ein paar Tage erhielten jedoch Neurerg und Neumann das bei 200-205 C schmelzende, dem Glukosazon sehr ähnliche Glukuron-

Osazone.

<sup>1)</sup> MAYER U. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; SCHMIEDEBERG U. MEYER ebenda 3; v. MERING ebenda 6.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. klin, Med. 47. Bezüglich abweichender Angaben vergl, man Kap. 15.

<sup>3)</sup> MAYER, Zeitschr. f. physiol, Chem. 32; Lépine u. Boulub, Comp. Rend. 133, 134, 138.

<sup>4)</sup> Vergl. BIAL, HOFMEISTERS Beitrage 2 und LEERSUM ebenda 3.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 44.

<sup>6)</sup> Ber. d. d. Chem Gesellsch. 33,

<sup>7)</sup> THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 13, 15; P. MAYER ebenda 29.

Mit salzsaurem p-Bromphenylhydrazin und Natriumazetat gibt die re das durch seine Unlöslichkeit in absolutem Alkohol und seine ich starke Linkedrehung gut charakterisierte glukuronsaure p-Bromsin, welches zur Erkennung der Säure sehr geeignet ist 1). Im dingemisch (0,2 g Substanz in 4 ccm Pyridin und 6 ccm Alkohol) ung = 7°, 25′, was  $(a)_{D}^{20}$  = - 369° entspricht.

arstellung geschieht am besten aus Euxanthinsäure, welche durch Erhitzen mit Wasser auf 120° C zerfällt. Das vom Euxanthon ltrat wird bei + 40° konzentriert, wobei das nach und nach aus-Darstellung. ide Anhydrid abgetrennt wird. Durch Kochen der Mutterlauge ind neue Verdunstung werden weitere Kristalle des Laktons erhalten. r quantitativen Bestimmung wird auf die Arbeiten von Tollens und beitern und von Neuberg und Neimann 2) hingewiesen.

#### Dissaccharide.

u dieser Gruppe gehörenden Zuckerarten kommen zum Teil in der g gebildet vor. Dies ist z. B. der Fall mit dem Rohrzucker und ucker. Zum Teil entstehen sie dagegen, wie die Maltose und die erst durch partielle hydrolytische Spaltung komplizierterer Kohle-Disacchaie Isomaltose ist ausserdem auch aus Glukose durch Reversion (vergl. mnen worden.

Disaccharide oder Hexobiosen sind als Anhydride zu betrachten, die Conosacchariden unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden sind. chend ist ihre allgemeine Formel auch C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>. Bei der hydropaltung liefern sie unter Aufnahme von Wasser 2 Moleküle Hexose, entweder zwei Moleküle derselben Hexose oder zwei verschiedene Es sind also:

```
Rohrzucker + H_2O = Glukose + Fruktose
       + H_2O = Glukose + Glukose
Milchzucker + H<sub>2</sub>O = Glukose + Galaktose.
```

Fruktose dreht stärker nach links als die Glukose nach rechts, und Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemenge von Hexosen dreht ehrt wie der Rohrzucker selbst. Aus diesem Grunde hat man dieses nvertzucker genannt und die hydrolytische Spaltung als Inver- Inversion hnet. Den Namen Inversion benutzt man indessen nicht nur für Reversion g des Rohrzuckers, sondern auch für die hydrolytische Spaltung der setzten Zuckerarten in Monosaccharide überhaupt. Die umgekehrte

gl. NEUBERG, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 82 und MAYER u. NEUBERG, Zeitschr.

LLENS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, wo auch die früheren Arbeiten zitiert sind. NEIMANN ebenda 44. NEUBERG ebenda 45.

Reaktion, durch welche Monosaccharide zu komplizierteren Kohlehydraten kondensiert werden, nennt man Reversion.

Unter den Disacchariden kann man zwei Gruppen unterscheiden. Die eine, zu welcher der Rohrzucker gehört, hat nicht die Fähigkeit der Monosaccharide, gewisse Metalloxyde zu reduzieren, während die andere Gruppe dagegen, zu welcher die zwei Maltosen und der Milchzucker gehören, zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Monosaccharide sich verhält. Die Zuckerarten dieser letzteren Gruppe zeigen noch den Charakter der Aldehydalkohole.

Vorkommen. Rohrzueker (Saccharose) kommt im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor. In grösster Menge findet er sich in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, den Wurzeln der Zuckerrübe, dem Stamme einiger Palmen und Ahornarten, in der Mohrrübe etc. Als Nahrungs- und Genussmittel hat der Rohrzucker eine ungemein grosse Bedeutung.

Eigen-

Der Rohrzucker bildet grosse, farblose, monokline Kristalle. Beim Erhitzen schmilzt er gegen 160° C, bei stärkerem Erhitzen bräunt er sich und bildet das sogenannte Karamel. In Wasser löst er sich sehr leicht und nach Scheibler 1) enthalten 100 Teile gesättigter Zuckerlösung bei 20° C 67 Teile Zucker. In starkem Alkohol löst er sich schwer. Der Rohrzucker ist stark rechtsdrehend. Die sp. Drehung, welche durch Änderung der Konzentration nur wenig, durch die Gegenwart anderer, inaktiver Stoffe dagegen wesentlich beeinflusst werden kann, ist: (a) D = + 66.5°.

Der Mooreschen Zuckerprobe und der gewöhnlichen Reduktionsproben gegenüber verhält sich der Rohrzucker indifferent. Er vergärt mit Hefe, aber nicht direkt, sondern erst nach vorausgegangener Inversion, welch' letztere durch Reaktionen ein in der Hefe enthaltenes Enzym, das Invertin, zustande kommt. Eine Inversion des Rohrzuckers kommt auch im Darmkanale vor. Konzentrierte Schwefelsäure schwärzt den Rohrzucker sehr bald, selbst bei Zimmertemperatur, wasserfreie Oxalsäure verhält sich ebenso beim Erwärmen auf dem Wasserbade Bei der Oxydation entstehen je nach der Art des Oxydationsmittels und der Intensität der Einwirkung verschiedene Produkte, unter denen besonders Zuckersäure und Oxalsäure zu nennen sind.

Hinsichtlich der Darstellung und der quantitativen Bestimmung des Rohrzuckers wird auf die ausführlicheren Lehrbücher der Chemie verwiesen.

Maltose (Malzzucker) entsteht bei der hydrolytischen Spaltung von Stärke mit Malzdiastase, Speichel oder Pankreassaft. Unter denselben Verhältnissen entsteht sie auch aus dem Glykogen (vergl. Kap. 8). Die Maltose entsteht vorübergehend bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Stärke und sie stellt den gärungsfähigen Zucker der Kartoffel- oder Getreidebranntweinmaischen und der Bierwürzen dar.

Maltose

<sup>1)</sup> Zit, mach TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate, 2, Aufl. 1. S. 124.

altose kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser in feinen weissen ist leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol h in Åther. Die Lösung ist rechtsdrehend; die sp. Drehung ist von der Konzentration und Temperatur abhängig, aber bedeutend die der Glukose 1). Die Maltose gärt mit Hefe leicht und vollverhält sich zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Glukose. ydrazin gibt sie nach 11/2 stündigem Erwärmen Phenylmaltosazon, 106° C schmilzt und weniger schwerlöslich in Wasser als das Glukoson dem Traubenzucker unterscheidet sich die Maltose hauptsächlich des. Sie ist etwas schwerlöslicher in Alkohol, dreht stärker nach iert aber Fehlings Lösung schwächer. 10 ccm Fehlingsche Lösung h Soxhler<sup>2</sup>) von 77,8 mg wasserfreier Maltose in annähernd sung reduziert.

Itose. Diese Zuckerart entsteht, wie Fischer 3) gezeigt hat, durch ben dextrinähnlichen Produkten bei der Einwirkung von rauchender if Glukose. Eine Zurückbildung von Isomaltose und anderem Zucker kann aber auch durch die Hefemaltase zustande kommen (HILL LING<sup>4</sup>). Isomaltose entsteht sonst gewöhnlich umgekehrt neben Malhydrolytischen Spaltung des Stärkekleisters durch Diastase und sie Isomaltos liere und im technischen Stärkezucker vor. Auch bei der Einwirkung l oder Pankreassaft (KÜLZ und VOGEL) oder von Blutserum (RÖH-Stärke soll neben Maltose auch Isomaltose entstehen. Die Ent-Isomaltose bei der Hydrolyse der Stärke wird indessen von einigen eleugnet, indem sie nämlich die Isomaltose nur als verunreinigte rachten 6).

somaltose löst sich sehr leicht in Wasser, schmeckt stark süss und toder, nach anderen Angaben, nur sehr langsam. Sie ist rechtsd hat fast dasselbe optische Drehungsvermögen wie die Maltose. kterisiert durch ihr Osazon. Dieses bildet feine gelbe Nadeln, die zu sintern beginnen und bei 150-153° schmelzen. Es ist in ber ziemlich leicht löslich und löst sich in heissem absolutem Alkohol als das Maltosazon. Die Isomaltose reduziert sowohl Kupfer- als þg.

Rigen-

```
d. Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch, 7. Aufl.
nach Tollens, Handbuch der Kohlehydrate, 2. Aufl. 1. S. 154,
d. d. Chem. Gesellsch. 28 u. 28.
 IERLING, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 84; HILL ebenda 84 und l. c., Fuss-
LZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biolog. 81; RÖHMANN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch.
DWN u. MORRIS, Journ. of chem. Soc. 1895, Chem. News 72. Vergl. ferner
u. JALOWETZ, Ref. in Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28, S. 987-989; LING u.
n. of chem. Soc. 1895; POTTEVIN, Chem. Zentralbl. 1899. II. S. 1023.
```

Milchzucker (Laktose). Da dieser Zucker wohl ausschliesslich in dem Tierreiche, und zwar in der Milch des Menschen und der Tiere, vorkommt, wird er passender erst in einem folgenden Kapitel (über die Milch) besprochen werden.

# Polysaccharide.

Sieht man von den Hexotriosen und den übrigen wenigen, zuckerähnlichen Polysacchariden ab, so umfasst diese Gruppe eine grosse Anzahl von hoch zusammengesetzten Kohlehydraten, die nur in amorphem Zustande vorkommen oder jedenfalls nicht in Kristallen in gewöhnlichem Sinne erhalten worden sind. Im Gegensatz zu den Stoffen der vorigen Gruppen haben sie keinen süssen Geschmack. Sie sind zum Teil in Wasser löslich, zum Teil quellen sie stark darin auf, besonders in warmem Wasser, und zum Teil endlich werden sie davon weder gelöst noch sichtbar verändert. Durch hydrolytische Spaltung können sie alle zuletzt in Monosaccharide übergeführt werden.

Die nicht zuckerähnlichen Polysaccharide verteilt man gewöhnlich auf folgende drei Hauptgruppen: Stärkegruppe, Gummi- und Pflanzenschleimgruppe und Zellulosegruppe.

# Die Stärkegruppe $(C_6H_{10}O_5)x$ .

Stärke. Amylum.  $(C_6H_{10}O_5)x$ . Dieser Stoff kommt in dem Pflanzenreiche sehr verbreitet in den verschiedensten Pflanzenteilen, besonders aber als Reservenährstoff in Samen, Wurzeln, Knollen und Stammorganen vor.

Die Stärke ist ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver, welches aus kleinen Körnchen besteht, die eine geschichtete Struktur und eine bei verschiedenen Pflanzen verschiedene Form und Grösse haben. Der gewöhnlichen Annahme nach bestehen die Stärkekörner aus zwei verschiedenen Substanzen, Stärkegranulose und Stärkezellulose (v. Nägell), entsprechend der Amylose und dem Amylopektin von Maquenne und Roux<sup>1</sup>), von denen nur die erstere beim Behandeln mit diastatischen Enzymen verzuckert wird.

Die Stärke ist in kaltem Wasser so gut wie unlöslich. In warmem Wasser quellen die Körner stark auf, platzen und geben Kleister. In Alkohol und Äther ist die Stärke unlöslich. Durch Überhitzen mit Wasser allein, beim Erhitzen von Stärke mit Glyzerin auf 190° C oder beim Behandeln der Stärkekörner mit 6 Teilen verdünnter Salzsäure von 1,07 sp. Gew. bei gewöhnlicher Temperatur während 6—8 Wochen<sup>2</sup>) erhält man lösliche Stärke (Amylodextrin, Amidulin). Lösliche Stärke entsteht auch als Zwischenstufe bei der Verzuckerung der Stärke mit verdünnter Säure oder diastatischen Enzymen.

Polysecharide

Stärke.

v. Nägeli, Botan. Mitteil. 1863. Maquenne u. Roux, Compt. Rend. 140 u. Bull. soc, chim. de Paris (3) 88.

<sup>2)</sup> Vergl. Tollens, Handbuch 2. Aufl. 1. S. 191. Über andere Methoden vergl. man WRÓBLEWSKY, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 80; SYNIEWSKI ebenda.

e Stärke kann durch Barytwasser selbst aus sehr verdünnter Lösung rden 1).

Lali- oder Natronlauge quellen die Stärkekörner zu einer kleisterartigen , die weder die Mooresche noch die Trommersche Probe gibt. ärt Stärkekleister nicht. Eine für Stärke besonders charakteristische ist die Blaufärbung, die durch Jod bei Gegenwart von Jodwasserstoff lkali<sup>2</sup>) entsteht. Die Farbe verschwindet durch Zusatz von Alkohol bien wie auch beim Erwärmen, kommt aber beim Erkalten wieder zum

a Sieden mir verdünnten Säuren findet Verzuckerung statt und hierht Glukose. Bei der Verzuckerung durch diastatische Enzyme entstehen verzuckerung. a der Regel (ausser Dextrin) Maltose und Isomaltose neben nur sehr ikose. Über den hierbei stattfindenden Vorgang, namentlich über die Anzahl der hierbei auftretenden Zwischenstufen, ist man nicht im klaren ten die Dextrine).

Nachweis der Stärke geschieht mit dem Mikroskope und der Jodreaktion. itative Bestimmung geschieht in der Weise, dass man die Stärke mit z. B. nach Sachsses Methode 8) in Zucker überführt und dann den ich üblichen Methoden bestimmt.

 $\lim_{x \to \infty} (C_8 H_{10} O_8)x + H_8 O$  findet sich in den unterirdischen Teilen vieler en, besonders in den Wurzeln von Inula Helenium, den Knollen der der Helianthusarten etc. Gewöhnlich stellt man es aus den Knollen ien dar.

Inulin.

Inulin bildet ein weisses, stärkeähnliches, aus kleinen Sphärokristallen es Pulver, das in warmem Wasser ohne Kleisterbildung leicht löslich a Erkalten scheidet es sich langsam ab, rascher durch Gefrieren. Die st linksdrehend, wird von Alkohol gefällt und von Jod nur gelb geim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure liefert es als alleiniges Monolinksdrehenden Fruchtzucker. Diastatische Enzyme wirken nicht oder g auf Inulin ein 4).

h DEAN<sup>5</sup>) kommt das Inulin zusammen mit anderen Substanzen (Lävulinen) von öslichkeit und schwächerer Drehung vor. DEAN schlägt vor, nur das durch Alkohol s. leicht fällbare Kohlehydrat (bezw. Kohlehydratgemenge), welches die sp. Drehung 88 à 40° zeigt, als Inulin zu bezeichnen.

thenin (Moosstärke) kommt in vielen Flechten, namentlich im isländischen Moose Lichenin. ist sich nicht in kaltem Wasser, sondern quillt darin nur gallertartig auf. In heissem s es sich; die genügend konzentrierte Lösung gesteht aber beim Erkalten zu einer Von Jodlösung wird es gelb gefärbt. Beim Sieden mit verdünnten Säuren gibt es Von diastatischen Enzymen, wie Speichel und Pankreasdiastase, wird es nach micht verändert.

Über die Verbindungen der löulichen Stärke und der Dextrine mit Barythydrat a Bülow, Pflügera Arch. 62.

Vergl. MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 20 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 11. Vergl. Tollens Handbuch 2. Aufl. 1. S. 187.

Tollers Handbuch 2. Aufl. 1. 8. 208.

Amer. chem. Journ. 82.

Upsala Läkaref. Förh. 28.

Glykogen. Dieses Kohlehydrat, welches gewissermassen zwischen Stärke und Dextrin steht, ist hauptsächlich im Tierreiche gefunden worden und soll deshalb in einem folgenden Kapitel (über die Leber) abgehandelt werden,

### Die Gummi- und Pflanzenschleimgruppe (CeH, Oe)x.

Mit Rücksicht auf die Abstammung und das Vorkommen dieser Stoffe können sie auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich die Dextringruppe und die Pflanzengummi- oder Pflanzenschleimgruppe. Die Dextrine stehen in naher Beziehung zu der Stärke und entstehen aus ihr als Zwischenstufen bei der Verzuckerung mit Säuren oder diastatischen Enzymen. Die verschiedenen Arten von Pflanzengummi- oder Pflanzenschleim sind dagegen in dem Pflanzenreiche vorkommende Naturprodukte, die teils aus gewissen Pflanzen als amorphe, durchscheinende Massen zur Ausscheidung gelangen und teils in gewissen Pflanzenteilen, wie in Holz und Samen, enthalten sind und daraus mit passenden Lösungsmitteln ausgezogen werden können.

Die Dextrine liefern als Endprodukte bei vollständiger Hydrolyse nur Hexosen, und zwar nur Glukose. Die pflanzlichen Gummiarten und die Pflanzenschleime liefern dagegen nicht nur Hexosen, sondern auch (wie z. B. arabisches Gummi und Holzgummi) häufig reichlich Pentosen. Unter den Hexosen kommt besonders häufig d-Galaktose vor, und in Übereinstimmung hiermit liefert diese Gruppe, zum Unterschied von den Dextrinen, in vielen Fällen Schleimsäure bei der Oxydation mit Salpetersäure. Von Alkohol werden sowohl die Dextrine wie die eigentlichen Gummiarten und Pflanzenschleime gefällt. Bleiessig fällt nur die zwei letztgenannten Gruppen, nicht aber die Dextrine.

Dextrin (Stärkegummi) entsteht beim Erhitzen von Stärke auf 200 bis 210° C (Röstgummi) wie auch beim Trocknen auf 100-110° C von Stärke, die vorher mit wenig salpetersäurehaltigem Wasser angerührt wurde. Dextrine entstehen ebenfalls bei der Verzuckerung von Stärke mit verdünnten Säuren oder diastatischen Enzymen. Über den im letztgenannten Falle stattfindenden Vorgang ist man noch nicht ganz im klaren; eine bisher recht allgemein akzeptierte Ansicht ist jedoch die folgende: Als erstes Produkt wird mit Jod sich blau färbende lösliche Stärke, Amylodextrin, gebildet, aus welchem darauf durch hydrolytische Spaltung Zucker und mit Jod sich rot färbendes Dextrin, Erythrodextrin, gebildet wird. Aus dem Erythrodextrin entsteht dann durch neue Spaltung Zucker und mit Jod sich nicht färbendes Dextrin, Achroodextrin. Aus diesem entstehen darauf durch sukzessive Spaltungen Zucker und Dextrine von niedrigerem Molekulargewicht, bis man endlich neben Zucker ein nicht weiter sich spaltendes Dextrin, das Maltodextrin, erhält. Über die Anzahl der als Zwischenstufen auftretenden Dextrine gehen indessen die Ansichten ziemlich auseinander. Der gebildete Zucker ist Maltose oder in erster Linie Isomaltose, neben welcher höchstens nur sehr wenig Glukose entsteht. Nach einer anderen Ansicht sollen durch sukzessive Spaltungen unter Aufnahme von Wasser erst verschiedene Dextrine nacheinander entstehen und dann erst

Arten und Pflanzenschleime.

Dextrine.

Dextrine

tung des letzten Dextrins der Zucker hervorgehen. Nach MOREAU been schon im ersten Anfangsstadium der Verzuckerung Amylodextrin and Achroodextrin und Zucker gleichzeitig gebildet werden. Andere unter ihnen Syntewski, stellen sich wiederum den Vorgang in řeise vor 1).

verschiedenen Dextrine sind sehr schwer als chemische Individuen zu nd voneinander zu trennen. In neuerer Zeit hat Young 2) ihre Tren-Hilfe von Neutralsalzen, insbesondere Ammoniumsulfat, und MOREAU einer Baryt-Alkoholmethode versucht. Auf die Unterschiede der so Dextrine kann indessen hier nicht des näheren eingegangen werden rden hier nur die für Dextrine im allgemeinen charakteristischen Eigenmd Reaktionen angeführt.

Dextrine stellen amorphe, weisse oder gelblich weisse Pulver dar, die leicht löslich sind. Bei genügender Konzentration sind die Lösungen und klebend wie Gummilösungen. Die Dextrine sind rechtsdrehend. sind sie unlöslich oder fast ganz unlöslich, in Åther unlöslich. Von Eigenschaften der werden die wässerigen Lösungen nicht gefällt. Die Dextrine lösen Dextrine. rdhydrat in alkalischer Flüssigkeit zu einer schön blauen Lösung, die, allgemein angibt, auch von reinen Dextrinen reduziert wird. Nach soll dagegen das reine Dextrin nicht reduzierend wirken. Die Dextrine direkt gärungsfähig.

Pflanzengummiarten sind in Wasser löslich zu dicklichen aber filtrierbaren Als Pflanzenschleime bezeichnet man dagegen solche Gummiarten, die in it oder nur teilweise löslich sind und darin mehr oder weniger stark aufquellen. shen Gummiarten und Pflanzenschleime, zu welchen mehrere allgemein bekannte s Stoffe, wie arabisches Gummi, Holzgummi, Kirschgummi, Salep- und Quitten- Pflanzenl wahrscheinlich auch die wenig studierten Pektinstoffe gehören, können, da sie gummi und plantenblogischer Hinsicht von untergeordnetem Interesse sind, hier nicht weiter beerden.

schleim.

### Die Zellulosegruppe $(C_6H_{10}O_5)x$ .

lulose (Zellstoff) nennt man dasjenige Kohlehydrat oder richtiger Zellulose. ratgemenge, welches den Hauptbestandteil der pflanzlichen Zellwanerstellt. Dies gilt wenigstens von der Wand der jungen Zellen, während and der älteren Zellen die Zellulose reichlich von inkrustierender Suben. Lignin, durchwachsen ist.

eigentliche Zellulose zeichnet sich durch ihre Schwerlöslichkeit aus. döslich in kaltem und heissem Wasser, in Alkohol und Äther, ver-Bäuren und Alkalien. Überhaupt gibt es nur ein spezifisches Lösungs-

ian vergl. Musculus u. Gruber, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, S. 177; Lintner Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 26, 28; BÜLOW l. c.; BROWN u. HERON, Journ. of 1879; Brown u. Morris ebenda 1885 u. 1889; Moreau, Bioch. Zentralbl. 8, TNIEWSKI, Annal. d. Chem. u. Pharm. 809 und Chem. Zentralbl. 1902. Bd. 2.

ourn. of Physiol. 22, wo auch die älteren Arbeiten von NASSE u. KRÜGER, NEU-'OHL u. HALLIBURTON erwähnt sind. MORRAU l. c.

Eigenschalten. mittel für Zellulose, nämlich das Schweizersche Reagenz, eine Lösung von Kupferoxydammoniak. Aus diesem Lösungsmittel kann die Zellulose durch Säuren wieder ausgefällt und nach dem Waschen mit Wasser als ein amorphes Pulver erhalten werden.

Nitrozelle

Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure wird die Zellulose in eine mit Jod sich blau färbende Substanz, sogen. Amyloid, verwandelt. Mit starker Salpetersäure oder einem Gemenge von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure liefert die Zellulose Salpetersäureester oder Nitrozellulosen, die äusserst explosiv sind und eine grosse praktische Verwendung gefunden haben.

Wenn gewöhnliche Zellulose erst mit starker Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und darauf nach Verdünnung mit Wasser längere Zeit gekocht wird, so tritt Verzuckerung ein und man erhält Glukose. Es gibt aber auch Zellulosen, die anders sich verhalten und bei der Verzuckerung Mannose liefern.

Hemizellulosen. Hemizellnlosen hat E. SCHULZE diejenigen der Zellulose verwandten Zellbestandteile genannt, welche zum Unterschied von gewöhnlicher Zellulose beim Sieden mit stark verdünnter Mineralsäure, wie Schwefelsäure von 1,25 p. c., gespalten werden und dabei andere Zuckerarten als Glukose, wie Arabinose, Xylose, Galaktose und Mannose geben. Solche Hemizellusen (aus Lupinensamen) werden sogar von nur 0,1-prozentiger Salzsäure hydrolysiert und sie werden von diastatischen Enzymen, wenn auch nur langsam, gelöst (SCHULZE und CASTORO<sup>3</sup>).

Die Zellulose fällt, wenigstens zum Teil, in dem Darmkanale des Menschen und der Tiere einer Zersetzung anheim. Auf die Bedeutung als Nährstoff, welche die Zellulose hierdurch gewinnt, wird in einem folgenden Kapitel (über die Verdauung) des näheren eingegangen werden. Ebenso werden wir in den folgenden Kapiteln wiederholt zu der grossen Bedeutung der Kohlehydrate für den tierischen Haushalt und den tierischen Stoffwechsel zurückkommen.

<sup>1)</sup> E. SCHULZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16 u. 19, mit Castoro ebenda 36.

## Viertes Kapitel.

## Das Tierfett.

e Fette stellen die dritte Hauptgruppe der organischen Nährstoffe des 1 und der Tiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Tier- wie 1 und der Tiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Tier- wie 1 und der Tiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Tier- wie 1 und der Fette verschieden organen vorkommen der Fette. Workommen der Fette. Tiere von wenig 1 ist. Am reichsten an Fett ist das Knochenmark, mit über 960 p. m. wichtigsten Hauptdepots des Fettes im Tierorganismus sind: das intere 1 Bindegewebe, das Fettgewebe der Bauchhöhle und des Unterhautsebes. Unter den Pflanzenteilen sind besonders die Samen und Früchte, 1 Fällen aber auch die Wurzeln, reich an Fett.

Fette bestehen fast ganz aus sogen. Neutralfetten mit nur sehr Mengen Fettsäuren. Die Neutralfette sind ihrerseits Ester eines drei-Alkohols, des Glyzerins, mit einbasischen Fettsäuren. Diese Ester glyzeride, d. h. es sind drei Hydroxylwasserstoffatome des Glyzerins Radikale der Fettsäuren ersetzt, und die allgemeine Formel ist also Die tierischen Fette sind regelmässig ihrer Hauptmasse nach r drei Fettsäuren Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. In einigen Tieramentlich im Milchfett, kommen auch in ziemlicher Menge Glyzeride tigen Fettsäuren, Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure vor. en obengenannten drei gewöhnlichsten Fettsäuren, Stearin-, Palmitiniure, hat man im Fette von Menschen und Tieren — abgesehen von pisher nur wenig studierten Fettsäuren — als Glyzeride auch folgende htige Fettsäuren, nämlich Laurinsäure  $C_{12}H_{24}O_2$ , Myristinsäure  $C_{14}H_{28}O_2$ chinsäure, C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>, gefunden. In dem Pflanzenreiche kommen ausser 5hnlichsten drei Glyzeriden bisweilen auch reichlich Triglyzeride von Fettsäuren, wie z. B. Laurinsäure, Myristinsäure, Leinölsäure und In vielen Pflanzenfetten sind ausserdem auch Oxyfettsäuren ımolekulare Alkohole gefunden worden. Inwieweit Spuren von Oxyfettn Tierreiche vorkommen, bleibt noch zu untersuchen; das Vorkommen

Die verschiedenen Fette. von Monoxystearinsäure erscheint jedoch bewiesen zu sein 1). Das Vorkommen von hochmolekularen Alkoholen, wenn auch gewöhnlich nur in kleinen Mengen, im Tierfett ist ebenfalls sicher erwiesen.

Uns interessiert hier am meisten das tierische Fett, welches regelmässig ein Gemenge von wechselnden Mengen Tristearin, Tripalmitin und Triolein ist und welches eine mittlere elementäre Zusammensetzung von C 76,5, Neutralfett. H 12,0 und 0 11,5 p. c. hat. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass sowohl im tierischen (Hammel- und Rindstalg) wie im pflanzlichen Fett (Olivenöl u. a.) gemischte Triglyzeride wie Dipalmitoolein, Distearopalmitin, Oleodistearin vorkommen und dass solche gemischte Glyzeride auch synthetisch dargestellt worden sind 2).

Das Fett hat nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch in den verschiedenen Körperteilen derselben Tierart eine wesentlich verschiedene, von den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen Fette abhängige Konsistenz. In den festeren Fetten - den Talgarten - überwiegen das Tri-Das Fett des stearin und Tripalmitin, während die weniger festen Fette durch einen grösseren Reichtum an Palmitin und Triolein ausgezeichnet sind. Dieses letztgenannte Fett findet sich in verhältnismässig reichlicher Menge bei Kaltblütern, und dies ist der Grund, warum das Fett der letzteren bei solchen Wärmegraden noch flüssig bleibt, bei welchen das Fett der Warmblüter erstarrt. Im Menschenfett aus verschiedenen Organen und Geweben sollen angeblich rund 670 bis 850 p. m. Olein enthalten sein 3). Der Schmelzpunkt verschiedener Fette wird durch die verschiedene Zusammensetzung des Gemenges bedingt und er ist dementsprechend nicht nur für das Fett verschiedener Gewebe desselben Individuums, sondern auch für das Fett desselben Gewebes bei verschiedenen Tieren ein verschiedener.

Die Neutralfette sind farblos oder gelblich, in möglichst reinem Zustande geruch- und geschmacklos. Sie sind leichter als Wasser, auf welchem sie im geschmolzenen Zustand als sogenannte Fettaugen schwimmen. Sie sind unlöslich in Wasser; in siedendem Alkohol lösen sie sich, scheiden sich aber beim Erkalten - oft kristallinisch - aus, In Äther, Benzol und Chloroform sind sie leicht löslich. Mit Lösungen von Gummi oder Eiweiss geben die flüssigen Neutralfette beim Schütteln eine Emulsion. Zur Emulsionsbildung mit Wasser allein ist ein starkes und anhaltendes Schütteln erforderlich und die so erschaffen des haltene Emulsion ist wenig dauerhaft. Bei Gegenwart von etwas Seife entsteht dagegen äusserst leicht eine sehr feine und dauerhafte Emulsion. Das Fett gibt, nicht verschwindende Flecken auf Papier; es ist nicht flüchtig, siedet bei

Fetter

gewebes

<sup>1)</sup> ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; BERNERT, Arch. f. exp. Path, u. Pharm. 49.

<sup>2)</sup> GUTH, Zeitschr. f. Biologie 44; W. HANSEN, Arch. f. Hygiene 42; HOLDE u. STANGE, Ber, d, d, Chom. Gesellsch. 34; KREIS u. HAFNER ebenda 36.

<sup>3)</sup> Vergl, hierüber: KNÖPFELMACHER, Untersuch, über das Fett im Sänglingsalter etc. Jahrbuch f. Kinderheilkunde (N. F.) 45, wo man auch die altere Literatur findet; JAECKLE, Zeitsehr, f. physiol. Chem. 36.

C unter teilweiser Zersetzung und verbrennt mit leuchtender und Flamme. Die Fettsäuren haben die meisten der obengenannten Eigennit den Neutralfetten gemeinsam, unterscheiden sich aber von ihnen dass sie, in Alkohol-Äther gelöst, sauer reagieren und die Akroleint geben. Die Neutralfette entwickeln nämlich bei genügend starkem illein, noch leichter aber beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder anderen, itziehenden Stoffen stark reizende Dämpfe von Akrolein, von der Zerse Glyzerins herrührend:  $C_3H_6(OH)_3 - 2H_2O = C_3H_4O$ .

Neutralfette können unter Aufnahme von den Bestandteilen des iach dem folgenden Schema gespalten werden  $C_3H_5(OR)_3+3H_2O=1_3+3HOR$ . Diese Spaltung kann durch das Pankreasenzym und Tier- und Pflanzenreiche vorkommende Enzyme, wie auch durch ge- /asserdämpfe bewirkt werden. Am häufigsten zerlegt man jedoch die te durch Sieden mit nicht zu konzentrierter Alkalilauge oder noch i zoochemischen Arbeiten) mit alkoholischer Kalilösung oder Natrium-

Saponifikation.

Bei diesem Verfahren, welches Saponifikation genannt wird, ent. Alkalisalze der Fettsäuren (Seifen). Geschieht die Saponifikation tyd, so wird Bleipflaster, fettsaures Bleioxyd, erhalten. Als Verseifung nifikation bezeichnet man indessen nicht nur die Spaltung der Neutralh Alkalien, sondern die Spaltung derselben in Fettsäuren und Glyzerin

längerem Aufbewahren unter Luftzutritt erleiden die Fette eine ing; sie werden gelblich, reagieren sauer und nehmen einen unen Geruch und Geschmack an. Sie werden "ranzig", und bei diesem den findet erst eine teilweise Spaltung in Glyzerin und Fettsäuren und Oxydation der freien Fettsäuren zu flüchtigen, unangenehm riechensn statt.

Ranzigrerden des Fettes.

ker allen im Tierreiche bisher gefundenen Fetten sind die unverhältwichtigsten die drei folgenden, nämlich Stearin, Palmitin und

$$\begin{array}{l} \textbf{arin} \;\; \text{oder Tristearin,} \;\; \mathbf{C_{57}H_{110}O_6} = \begin{matrix} \mathbf{CH_2.O \;\; .C_{18}H_{55}O} \\ \mathbf{CH \;\; .O \;\; .C_{18}H_{55}O}, \;\; \mathbf{kommt} \\ \mathbf{CH_2.O \;\; .C_{18}H_{85}O} \end{matrix}$$

ise in den festeren Talgarten, aber auch in Pflanzenfetten vor. Die Lure, C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>, ist in freiem Zustande in zersetztem Eiter, in dem bei Lungengangrän und in käsiger Tuberkelmasse gefunden worden. beife kommt sie in Exkrementen und Leichenwachs, in letzterem auch eniakseife vor. Als Alkaliseife findet sie sich in Galle, Blut, Transliter und Harn in geringer Menge.

Stearin ist das festeste und schwerlöslichste der drei gewöhnlichen te. In kaltem Alkohol ist es fast unlöslich und in kaltem Äther ter löslich (in 225 Teilen). Aus warmem Alkohol scheidet es sich alten in rektangulären, seltener in rhombischen Tafeln aus. Bezüglich

Stearin.

des Schmelzpunktes differieren die Angaben etwas. Das reine Stearin schmilzt nach Heintz<sup>1</sup>) vorübergehend bei + 55° und dauernd bei 71,5°. Das weniger reine Stearin aus dem Fettgewebe soll bei etwa + 63° C schmelzen.

CH,

Die Stearinsäure (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> kristallisiert (aus siedendem Alkohol beim Erkalten) COOH

in grossen, glänzenden, länglichen rhombischen Schüppchen oder Blättern. Sie ist schwerlöslicher als die anderen Fettsäuren und hat den Schmelzpunkt 69,2° C. Ihr Baryumsalz enthält 19,49 p. c. Baryum, das Silbersalz 27,59 p. c. Silber.

Palmitin, Tripalmitin,  $C_{51}H_{98}O_6 = \begin{matrix} CH_2. & O. & C_{16}H_{81}O \\ CH. & O. & C_{16}H_{81}O, \\ CH_2. & O. & C_{16}H_{81}O \end{matrix}$  soll unter

den zwei festen Fettarten diejenige sein, welche in dem Menschenfette in vorherrschender Menge vorkommt (Langer)<sup>2</sup>). Das Palmitin kommt in allem tierischen Fett und auch in mehreren Arten vegetabilischen Fettes vor. Ein Gemenge von Stearin und Palmitin wurde früher Margarin genannt. Von dem Vorkommen der Palmitinsäure, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>, dürfte wohl etwa dasselbe wie für die Stearinsäure gelten. Das Gemenge dieser zwei Säuren wurde früher Margarinsäure genannt, und dieses Gemenge kommt — in oft sehr langgezogenen, dünnen, um ihre Längenachse gedrehten, kristallinischen Blättchen — in altem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän usw. vor.

Das Palmitin kristallisiert, beim Erkalten seiner warm gesättigten Lösung in Äther oder Alkohol, in sternförmigen Rosetten von feinen Nadeln. Das, Margarin genannte Gemenge von Palmitin und Stearin kristallisiert beim Erkalten der Lösung in Ballen oder kugeligen Massen, welche aus kürzeren oder längeren, dünnen Blättchen oder Nadeln, die oft grashalmähnlich gewunden erscheinen, bestehen. Wie das Stearin hat auch das Palmitin verschiedene Schmelzund Erstarrungspunkte, je nach der Art und Weise, wie es vorher behandelt worden ist. Als Schmelzpunkt wird oft  $+62^{\circ}$  C angegeben. Nach einer anderen Angabe<sup>3</sup>) schmilzt es bei 50,5° C, erstarrt aber wieder bei weiterem Erwärmen und schmilzt dann neuerdings erst bei 66,50° C.

CH,

Die Palmitinsäure (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> kristallisiert aus alkoholischer Lösung in Büscheln COOH

von feinen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist +62° C, doch ändert die Beimengung von Stearinsäure, wie Heintz gezeigt hat, je nach dem wechselnden relativen Mengenverhältnisse der zwei Säuren, den Schmelz- bezw. Erstarrungspunkt wesentlich. Die Palmitinsäure ist in kaltem Alkohol etwas weniger schwer kielich als die Stearinsäure; in siedendem Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol

Palmitin.

<sup>1)</sup> Annal, d. Chem. u. Pharm. 92, S. 300.

<sup>2)</sup> Monatshelte L Chem. 2, vergl auch JARCKLE, Zeitschr, f. physiol, Chem. 36.

<sup>3)</sup> R. BENEDEKT, Analyse der Fette, 3. Aufl. 1897, S. 44.

dagegen etwa gleich löslich. Das Baryumsalz = 21,17 p. c. Ba; das enthält 29,72 p. c. Silber.

$${
m CH_{2}.~O.~C_{18}H_{38}O} \ {
m in, Triolein, ~C_{57}H_{104}O_{6}} = \dot{{
m CH}} \ .~O.~C_{18}H_{88}O, kommt in allem tierischen \ \dot{{
m CH}_{2}.~O.~C_{18}H_{38}O} \ .$$

in reichlicher Menge in den Pflanzenfetten vor. Es ist ein Lösungs-Stearin und Palmitin. Die Ölsäure, Elainsäure,  $C_{18}H_{84}O_{8}$ , hat wahrscheinlich etwa dasselbe Vorkommen wie die anderen Fettsäuren. Olein ist bei gewöhnlicher Temperatur ein fast farbloses Öl von z. Gewicht, ohne Geruch und eigentlichen Geschmack. Bei — 6° C zu kristallinischen Nadeln. An der Luft wird es leicht ranzig. Es schwer in kaltem Alkohol, leichter in warmem oder in Äther. Von Säure wird es in das isomere Elaidin übergeführt.

Olein.

Ölsäure,  $\frac{CH}{\ddot{CH}}$ , welche beim Erhitzen neben flüchtigen Fettsäuren die  $(\dot{CH}_2)_7$   $\dot{COOH}$ 

iden Blättchen kristallisierende, bei 127° C schmelzende Sebazin-10H18O4, gibt und welche von salpetriger Säure in die isomere, + 45° C schmelzende Elaidinsäure übergeführt wird, bildet bei 1er Temperatur eine farb-, geschmack- und geruchlose, ölige Flüssigpei etwa + 4° C kristallinisch erstarrt und dann erst bei + 14° C ımilzt. Sie ist unlöslich in Wasser, löst sich aber in Alkobol, Äther Mit konzentrierter Schwefelsäure und etwas Rohrzucker gibt rachtvoll rote oder rotviolette Flüssigkeit, deren Farbe der bei der Ferschen Gallensäureprobe entstehenden ähnlich ist. Die Ölsäure ist sättigte Fettsäure, die dementsprechend Halogene unter Addition aufann. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor nimmt estoff auf und geht in Stearinsäure über. An der Luft oxydiert sich me leicht unter Bildung saurer Produkte. Durch ihre Oxydation kann ızelnen Fällen im Tierfett gefundene Monoxystearinsäure entstehen. umsalz der Ölsäure enthält 19,65 p. c. Baryum; das Silbersalz 27,73 er.

Ölsäure

nd die wässerige Lösung der Alkaliverbindung der Ölsäure mit Bleiallt, so erhält man eine weisse, zähe, klebrige Masse von ölsaurem welche in Wasser nicht, in Alkohol wenig, aber in Äther löslich ist. I ist dieses Salz leichter löslich als die Bleisalze der Stearin- und kure, und man benutzt dieses Verhalten der Bleisalze zu Äther und r Trennung der Ölsäure von den anderen Fettsäuren.

ı der Ölsäure verwandte Säure, die Döglingsäure, welche bei + 4º fest, bei ig wird und in Alkohol löslich ist, findet sich im Trane von Balaena rostrata.

Kurbatoff') hat das Vorkommen von Leinölsäure in dem Fette von Wels, Stör, Seehunden und einigen anderen Tieren wahrscheinlich gemacht. Trocknende Fette sind ferner von AMTHOR und ZINK<sup>3</sup>) auch beim Hasen, Wildkaninchen, Wildschwein und Auerhahn gefunden worden.

Zum Nachweise von Fett in einer tierischen Flüssigkeit oder in tierischen Geweben muss man erst in passender Weise das Fett mit Ather ausschütteln oder extrahieren. Nach dem Verdunsten des Äthers wird der Rückstand auf Fett geprüft, wobei die Akroleinprobe nicht unterlassen werden darf. diese Probe positiv aus, so ist Neutralfett vorhanden; im entgegengesetzten Falle finden sich nur Fettsäuren vor. Gibt der Verdunstungsrückstand die Akroleinprobe, so löst man einen kleinen Teil desselben in säurefreiem, mit Pratung auf Aklannatinktur blau-violett gefärbtem Alkohol-Ather. Wird die Farbe dann Bentralfett met so liegt ein Gementer auf Aklannatinktur blau-violett gefärbtem Alkohol-Ather. rot, so liegt ein Gemenge von Neutralfett und Fettsäuren vor. Man behandelt in diesem Falle das Fett mit Sodalösung in der Wärme und verdunstet unter Umrühren auf dem Wasserbade, bis das Wasser entfernt worden ist. Fettsäuren werden hierbei von dem Alkali als Seifen gebunden, während das Neutralfett unter diesen Umständen nicht verseift wird. Behandelt man nun dieses Gemenge von Seifen und Neutralfett mit Wasser und schüttelt dann mit alkoholfreiem Äther, so löst sich das Neutralfett in dem Äther, während die Seifen in wässeriger Lösung zurückbleiben. Aus dieser Lösung können die Fettsäuren dann durch Zusatz von einer Mineralsäure freigemacht und ausgeschieden werden.

Das vom Äther aufgenommene, von den Seifen getrennte Neutralfett ist oft von etwas Cholesterin verunreinigt, von dem es bei quantitativen Bestimmungen durch Saponifikation mit alkoholischer Kalilauge getrennt werden muss. Pratum auf Das Cholesterin wird von der Lauge nicht angegriffen, während das Neutral-Fett, Fetttures und fett verseift wird. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man in Wasser und schüttelt mit Äther, welcher das Cholesterin löst. Aus der wässerigen Lösung der Seifen scheidet man die Fettsäuren durch Zusatz einer Mineralsäure aus. Hat man von Anfang an ein Gemenge von Seifen, Neutralfett und Fettsäuren, so behandelt man es mit Wasser und schüttelt mit alkoholfreiem Äther, von welchem Fett und Fettsäuren gelöst werden, während die Seifen bis auf sehr kleine Mengen, welche auch von dem Äther aufgenommen werden, in Lösung bleiben.

Um die verschiedenen Arten der Neutralfette zu erkennen und voneinander zu trennen, muss man sie erst verseifen, was sehr gut mit alkoholischer Kalilauge oder auch nach Kossel, Obermüller und Krüger<sup>8</sup>) noch besser Prateing auf mit Natriumalkoholat gelingt. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man in verscale-dene Fett. Wasser und fällt mit Bleizucker. Das ölsaure Bleioxyd wird dann von den zwei anderen Bleisalzen durch anhaltende Extraktion mit Ather getrennt, wobei indessen zu beachten ist, dass die Bleisalze der anderen Fettsäuren nicht ganz unlöslich in Äther sind. Den in Äther unlöslichen Rückstand zersetzt man auf dem Wasserbade mit überschüssiger Sodalösung, trocknet ein, pulverisiert fein und extrahiert mit siedendem Alkohol. Die alkoholische Lösung der Seifen wird dann mit Baryumazetat oder Baryumchlorid fraktioniert gefällt. Fraktionen bestimmt man einerseits den Gehalt an Baryum und andererseits den Schmelzpunkt der mit einer Mineralsäure ausgeschiedenen Fettsäure. Die von vorneherein in tierischen Geweben oder Flüssigkeiten entweder frei oder als

und Fett-

<sup>1)</sup> MALYS Jahreeb. 22.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. analyt. Chem. 36.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 15 u. 16.

mmenden Fettsäuren werden ebenfalls in Barvumsalze übergeführt m untersucht. Nach JAECKLE 1) ist es jedoch besser, die Fettsäuren ze zu isolieren. Es ist ferner nach ihm auch besser, nach dem on Farnsteiner die Bleisalze in warmem Benzol zu lösen und, hlung, die Bleisalze der festen Fettsäuren zum Auskristallisieren zu

den schon besprochenen gibt es auch einige andere chemische Prozeduren, ie Untersuchung der Fette von Wichtigkeit sind. Ausser dem Schmelz- bezw. nkte bestimmt man nämlich auch folgendes: 1. Die Säurezahl, welche ein Gehalt eines Fettes an freien Fettsäuren gibt, und die man durch Titration des alkoholischer Kalilauge unter Anwendung von her gelösten Fettes mit 10 in als Indikator findet. 2. Die Verseifungszahl, welche angibt, wie viele Kalihydrat bei der Verseifung von 1 g Fett mit (z. B.  $\frac{N}{2}$ ) alkoholischer Kali-Fettsäuren gebunden werden. 3. Die REICHEET-MEISSLache Zahl, welche die ger Fettsäuren angibt, die in einer bestimmten Menge Neutralfett (z. B. 5 g) entas Fett wird verseift, darauf mit einer Mineralsaure übersauert und destilliert, shtigen Fettsäuren übergehen und in titriertes Alkali aufgefangen werden. 4. Die suchung der & die Menge Jod an, die von einer bestimmten Menge Fett durch Addition aufrd. Sie ist hauptsächlich ein Mass für den Gehalt des Fettes an ungesättigten s erster Linie an Ölsäure, besw. Olein. Es können aber auch andere Stoffe, wie in, Jod und andere Halogene durch Addition aufnehmen. Die Jodzahl wird h einem von v. HÜBL herrührenden Verfahren bestimmt. 5. Die Azetylzahl, Alkohole, wie der Zetylalkohol oder das Cholesterin, und überhaupt solche ler Fette, die OH-Gruppen enthalten, gehen beim Kochen mit Essigeäureanhydrid schenden Azetylester über, während die Fettsäuren unverändert bleiben, und in wird eine Schätzung der Menge der obengenannten Stoffe möglich. Man verseift legt die Seisen mit überschüssiger Säure und kocht das Gemenge von Fettsäuren, Cholesterin etc. mit Essigsäureanhydrid. In einem gewogenen Teil des genau seigsäurefreien Gemenges bestimmt man dann durch Titration mit alkoholischer arezahl, also die Säurezahl sämtlicher Säuren (sowohl Fettsäuren, wie azetylierter und man beseichnet eie als Azetyls äurezahl. Zu der neutralen Flüssigkeit auchung der wauf eine genau abgemessene hinreichende Menge derselben Lauge und verseift Fettarten. vorhandenen Asetylverbindungen. Durch Zurücktitrieren findet man die hiersu Menge Alkali und diese Zahl, auf 100 Teile Fett berechnet, ist die Azetylzahl. r Ausführung der nun besprochenen verschiedenen Bestimmungen wird auf ausferke, wie das Werk "Analyse der Fette und Wachsarten" von R. BENEDIET, von Ulzer, Berlin 1897, hingewiesen.

le einer quantitativen Bestimmung der Fette müssen die möglichst ten, getrockneten Gewebe, bezw. der fein zerteilte Rückstand einer eten Flüssigkeit mit Äther, Alkoholäther, Benzol oder einem anderen, Extraktionsmittel erschöpft werden. Die in Pflügers Laboratorium EYER u. a. 2) ausgeführten Untersuchungen haben indessen gelehrt, elbst mit sehr anhaltender Ätherextraktion regelmässig nicht sämt-Fettextrak-tion für gewinnen kann. Man soll deshalb erst die Hauptmasse des Fettes quant Bestimmung. Darauf digeriert man mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, Ungelöste auf einem Filtrum, trocknet und extrahiert mit Ather. Filtrate wird ebenfalls das Fett durch Schütteln mit Ather extrahiert, eingetrocknet und das Fett zur Trennung von anderen Stoffen aus dem

itschr. f. physiol. Chem. 36.

er Fettextraktion für quantitative Bestimmungen vergl. man: DORMEYER, rch. 61 u. 65; BOGDANOW, ebenda 65, 68 und Du Bois-REYMONDs Arch. 1897. SCHULZ, PFLÜGERS Archiv 66; VOIT u. KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biologie 85; benda 85; POLIMANTI, PFLÜGERS Archiv 70; J. NERKING, ebenda 71.

Rückstande mit Petroleumäther extrahiert. Von den verschiedenen Extraktionsmitteln werden indessen Lezithin und andere Stoffe gelöst, welche die Werte des Fettes etwas erhöhen können. Dies ist besonders der Fall bei Anwendung der von Liebermann und Székely ausgearbeiteten Verseifungsmethode 1), bei welcher sowohl das Fett wie die Lezithine verseift werden. Glikin 2) empfiehlt als bestes Verfahren Extraktion mit siedendem Petroläther und Entfernung des Lezithins mit Azeton, worin es unlöslich ist.

Die Fette sind arm an Sauerstoff, aber reich an Kohlenstoff und Wasserstoff. Sie repräsentieren also eine grosse Summe von chemischer Energie, und dementsprechend liefern sie auch bei ihrer Verbrennung reichliche Mengen Wärme. In dieser Hinsicht nehmen auch die Fette unter den Nahrungsstoffen den ersten Rang ein und sie werden hierdurch von sehr grosser Bedeutung für das Tierleben. Zu dieser Bedeutung, wie auch zu der Fettbildung und dem Verhalten des Fettes im Tierkörper, werden wir in einigen der folgenden Kapitel zurückkommen.

In naher Beziehung zu den Tierfetten stehen die Lezithine, welche in dem nächsten Kapitel (Nr. 5) abgehandelt werden sollen. An die gewöhnlichen Tierfette schliessen sich ferner die folgenden Stoffe sehr nahe an.

Walrat. Beim Pottwale findet sich in einer grossen Vertiefung der Schädelknochen eine beim lebenden Tiere ölige Flüssigkeit, der Walrat, welcher nach dem Tode beim Erkalten in einen festen, kristallinischen Anteil, den Walrat im eigentlichen Sinne, und in einen flüssigen, das Walratöl, sich scheidet. Das letztere wird durch Auspressen von jenem getrennt. Der Walrat findet sich auch bei anderen Walfischen und bei einigen Delphinarten.

Der gereinigte, seste Walrat, welcher Zetin genannt wird, ist ein Gemenge von Fettsäureestern. Der Hauptbestandteil ist der Palmitinsäure-Zetyläther, dem geringe Mengen der susammengesetzten Äther der Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure mit Radikalen der Alkohole Lethal,  $C_{12}H_{25}$ .OH, Methal,  $C_{14}H_{29}$ .OH und Stethal,  $C_{18}H_{27}$ .OH, beigemengt sind.

Das Zetin ist eine schneeweisse, perlmutterglänzende, blättrig kristallinische, spröde, dem Anfühlen nach fettige Masse, welche je nach der Reinheit einen verschiedenen Schmelzpunkt + 30 bis + 50° C seigt. Das Zetin ist unlöslich in Wasser, löst sich aber leicht in kaltem Äther, flüchtigen und fetten Ölen. Es löst sich in siedendem Alkohol, kristallisiert aber beim Erkalten aus. Von einer Lösung von Kalihydrat in Wasser wird es schwierig, von alkoholischer Kalilösung dagegen leicht verseift, und es werden dabei die obengenannten Alkohole frei gemacht.

Äthal oder Zetylalkohol,  $C_{16}H_{24}O=(CH_1)_{14}$ , welcher auch in kleinen Mengen  $CH_2OH$ 

im Bienenwachse vorkommen soll und der von LUDWIG und v. ZEYNEK<sup>3</sup>) augeblich im Dermoidsystensett gesunden wurde, stellt weisse, durchsichtige, geruch- und geschmacklose Kristallmassen dar, welche in Wasser unlöalich, in Alkohol und Ather aber leicht löslich sind. Das Äthal schmilst bei + 49,5° C.

Das Walratōl soll bei der Verseifung Valeriansäure, kleine Mengen fester Fettsäuren und Physetölsäure liefern. Diese Säure, welche wie die Hypogäasäure die Zusammensetzung  $C_{16}H_{20}O_2$  hat, kommt ferner nach LJUBARSKY $^4$ ) in reichlicher Menge im See-

Bedeutung der Fette.

Walrat

Āthal.

Zetin

4

<sup>1)</sup> PPLCGERS Arch. 72 und LIEBERMANN ebenda 108.

<sup>2)</sup> Ebenda 95.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physol. Chem. 28.

<sup>4)</sup> Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 57.

Sie stellt farb- und geruchlose, nadelförmige, in Alkohol und Äther leicht , welche bei + 34° C schmelsen, dar.

nenwachs dürfte auch im nächsten Anschluss an die Fette abgehandelt Es enthält drei Hauptbestandteile. 1. Die Zerotinsäure,  $C_{26}H_{52}O_2^{-1}$ ), läther in chineaischem und als freie Säure in gewöhnlichem Wachs vorkommt, siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten kristallinisch aus. Der ate, erkaltete, alkoholische Auszug des Wachses enthält 2. das Zerolein, seinlich ein Gemenge mehrerer Stoffe ist, und 3. das Myrizin, welches den I des in Alkohol, warmem wie kaltem, unlöslichen Teiles des Wachses darstellt. Seht hauptsächlich aus dem Palmitinsäureäther des Melissyl-(Myrizyl)-Alkohols, sesser Alkohol ist ein bei + 85° C schmelzender, seideglänsender, kristalli-

Bienenwachs.

HENRIQUES, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30, S. 1415.

## Fünftes Kapitel.

## Die tierische Zelle.

Die Zelle ist die Einheit der vielfach wechselnden Formen der Organismen; sie stellt den einfachsten physiologischen Apparat dar und ist als solcher ein Herd chemischer Vorgänge. Man ist nunmehr auch allgemein der Ansicht, dass sämtliche chemische Prozesse von grösserer Bedeutung nicht in den tierischen Bedeutung Säften, sondern vielmehr in den Zellen, welche die eigentlichen chemischen Werkstätten des Organismus zu sein scheinen, von statten gehen. Es sind auch hauptsächlich die Zellen, die durch ihre mehr oder weniger lebhafte Wirksamkeit den Umfang der chemischen Vorgänge und damit auch die Intensität des Gesamtstoffwechsels beherrschen.

Es ist aus leicht ersichtlichen Gründen natürlich, dass die chemische Untersuchung der Tierzelle in den meisten Fällen mit dem Studium desjenigen Gewebes, dessen Hauptbestandteil sie darstellt, zusammenfallen muss. in wenigen Fällen, wie z. B. bei der Untersuchung von Eiter oder von sehr zellenreichen Geweben, können die Zellen direkt oder durch verhältnismässig einfache Manipulationen von anderen Gewebsteilen ziemlich rein isoliert werden. Aber selbst in diesen Fällen, kann die chemische Untersuchung keine sicheren swehung der Aufschlüsse über die Bestandteile der lebendigen, unversehrten Zelle liefern. Es können nämlich beim Absterben der Zelle durch chemische Umsetzungsprozesse neue Stoffe entstehen und es können dabei auch physiologische Zellbestandteile verbraucht werden oder in die umgebende Flüssigkeit übertreten und dadurch für die Untersuchung verloren gehen. Aus diesen und anderen Gründen sind auch unsere Kenntnisse von den Bestandteilen und der Zusammensetzung der Zelle, besonders der lebenden, ziemlich dürftig.

Während junge Zellen verschiedener Abstammung in der ersten Zeit ihres Daseins hinsichtlich ihrer Form und chemischen Zusammensetzung eine gewisse Ähnlichkeit zeigen, können sie bei ihrer weiteren Entwickelung nicht nur die verschiedenartigsten Formen annehmen, sondern auch in chemischer Hinsicht die grössten Verschiedenheiten darbieten. Eine Besprechung der Bestandteile und der Zusammensetzung der verschiedenen, im Tierorganismus vorkommenden Zellen würde deshalb auch einer Darlegung der chemischen Verhältnisse der

Sch Wierig der Unter Zellen

ischen Gewebe fast gleichkommen, und da eine solche erst in den 1 Kapiteln geschehen kann, werden wir hier nur die chemischen Beer jungen Zelle oder der Zelle im allgemeinen besprechen.

lem Studium dieser Bestandteile stösst man aber auf eine andere it, indem es nämlich eine weitere Aufgabe der chemischen Forschung zu entscheiden, welche dieser Bestandteile als wesentliche, d. h. für der Zelle unbedingt notwendige, und welche als mehr zufällige, ufgespeicherte Reservestoffe oder als Stoffwechselprodukte anzusehen dieser Hinsicht ist man bisher nur soweit gekommen, dass man geie kennen gelernt hat, welche in jeder entwickelungsfähigen Zelle vorscheinen. Solche Stoffe, welche von Kossel 1) als primäre bezeichnet nd, ausser dem Wasser und einigen Mineralbestandteilen, Eiweisstkleoproteide oder Nukleine, Lezithine, Glykogen (?) und Cholesterin. Stoffe, welche nicht in jeder entwickelungsfähigen Zelle vorkommen, Solche Stoffe sind beispielsweise Fett, Primäre und Kossel als sekundäre. (?), Pigmente u. a. Hierbei darf man aber nicht übersehen, eineres wahrscheinlich noch andere, bisher nicht bekannte, primäre Zelle gibt, und andererseits, dass wir noch nicht wissen, ob alle die Bestandteile der Zelle auch für das Leben oder die Funktionen derwendig oder wesentlich sind.

bestandteile.

andere, wichtige Frage ist die nach der Verteilung der verschiedenen teile auf die zwei morphologischen Hauptbestandteile der Zelle, das na und den Kern. Diese Frage ist für viele Bestandteile äusserst entscheiden; aber trotzdem dürfte es, einer besseren Übersicht eckmässig sein, zwischen dem Protoplasma und dem Kern zu unter-

Protoplasma der entwickelungsfähigen Zelle stellt während des Lebens este, unter gewissen Bedingungen kontraktile, leicht veränderliche Masse shr reich an Wasser ist und deren Hauptmasse im übrigen aus Proteinalso aus Kolloiden besteht. Wird die Zelle den physiologischen ingungen entzogen oder wird sie schädlichen äusseren Einflüssen, wie Das Proto-Einwirkung von höheren Temperaturen oder von chemischen Agenzien so stirbt das Protoplasma ab. Die Eiweissstoffe desselben gerinnen gstens zum Teil, und es finden dabei auch andere chemische Umin der Zelle statt. Die gegen Lackmus alkalische Reaktion der lebenkann durch das Auftreten von Paramilchsäure in eine saure überd das in vielen Zellen vorkommende Glykogen kann nach dem Tode umgesetzt und verbraucht werden.

Frage nach der feineren Struktur des Protoplasmas ist noch streitig. udium der chemischen Zusammensetzung der Zellen ist sie aber auch 70n untergeordneter Bedeutung, als es noch nicht möglich ist, die

rhandl, d. physiol, Gesellsch, zu Berlin 1890-91, Nr. 5 u. 6.

morphologisch verschiedenartigen Protoplasmabestandteile gesondert chemisch zu studieren. Abgesehen von einigen mikrochemischen Reaktionen hat nämlich die chemische Analyse bis jetzt auf das Studium des Protoplasmas als Ganzes sich beschränken müssen, und die Untersuchungen sind dabei in erster Linie auf die Proteinsubstanzen, welche die Hauptmasse des Protoplasmas darstellen, gerichtet worden.

Eiweissstoffe des Protoplasmas. Die Eiweissstoffe des Protoplasmas sollten nach einer früher allgemein verbreiteten Ansicht hauptsächlich Globuline sein. Neben den Globulinen hatte man auch Albumine gefunden. Dass aber in der Zelle nur Spuren oder jedenfalls nur unwesentliche Mengen von Albuminen vorkommen, darüber kann wohl gegenwärtig kein Zweifel bestehen. Das Vorkommen von Globulinen kann wohl auch nicht geleugnet werden, wenn auch einige, früher als Globuline bezeichneten Zellbestandteile bei näherer Untersuchung als Nukleoalbumine oder Nukleoproteide sich erwiesen haben. Als ein wahres Globulin hat man indessen nach Hallburton 1) eine in allen Zellen vorkommende, bei  $+47-50\,^{\circ}\mathrm{C}$  gerinnende Eiweisssubstanz aufzufassen.

Eiweissstoffe der Zelle. Der Ansicht gegenüber, dass die Hauptmasse der Tierzelle aus echten Eiweissstoffen besteht, hat der Verf.<sup>2</sup>) vor mehreren Jahren die Meinung ausgesprochen, dass die Hauptmasse der Proteinsubstanzen in der Zelle nicht aus Eiweissstoffen im gewöhnlichen Sinne, sondern aus mehr zusammengesetzten phosphorhaltigen Stoffen bestehe und dass die Globuline und Albumine wesentlich als Nährmaterial der Zelle oder als Zerfallsprodukte bei der chemischen Umwandlung des Protoplasmas aufzufassen seien. Diese Ansicht hat durch spätere Untersuchungen eine wesentliche Stütze erhalten. So ist Alex Schmidt<sup>3</sup>) durch Untersuchungen an verschiedenen Zellenarten zu der Ansicht gelangt, dass die Zelle nur äusserst wenig Eiweiss enthält und ihrer Hauptmasse nach aus weit mehr zusammengesetzten Proteinsubstanzen besteht.

und diese Proteide gehören teils der Glykoproteid- und teils der Nukleoproteidgruppe an. Inwieweit die Zelle auch Nukleoalbumine enthält, ist gegenwärtig
nicht möglich zu sagen, da man bisher in vielen Fällen keinen genauen Unterschied zwischen ihnen und den Nukleoproteiden gemacht hat. Als einen regelmässigen Bestandteil aller Protoplasmen bezeichnete Hoppe-Seyler 4) das
Vitellin, welches man früher als ein Globulin auffasste, während es bei neueren
Untersuchungen sich herausgestellt hat, dass die sogen. Vitelline Stoffe verschiedener Art sein können. Einzelne Vitelline sind unzweifelhaft Nukleoalbumine, und wenigstens in gewissen Zellen, wie in den Fischeiern, kommen

Die Proteinsubstanzen der Zellen sind ihrer Hauptmasse nach Proteide,

Proteide und Nukleoalbumine.

solche Vitelline reichlich vor.

<sup>1)</sup> Vergl. HALLIBURTON, On the chemical Physiology of the animal cell. Kings College London, Physiological Laboratory, Collected papers Nr. 1, 1893,

<sup>2)</sup> PFLCGERS Arch. 36, S. 449.

<sup>3)</sup> ALEX SCHMIDT, Zur Blutlehre, Leipzig 1892. Verlag von C. Vogel,

<sup>4)</sup> Physiol, Chem. Berlin 1877-1881, S. 76.

er den Proteiden der Zellen nehmen die Nukleoproteide einen sehr Dieser Gruppe gehören die von verschiedenen Forschern nden Platz ein. hen Zellen isolierten und unter verschiedenen Namen, wie Gewebsen (Wooldridge), Zytoglobin und Präglobulin (Alex. Schmidt) leohiston (Kossel und Lilienfeld¹) beschriebenen Substanzen an. hört auch der in Kochsalzlösung zu einer schleimigen Masse quellende dteil, den man Rovidas hyaline Substanz genannt hat.

oben genannten verschiedenen Proteinsubstanzen sind bisher nur ein-Bestandteile der Zellen bezeichnet worden, Die nächste Frage ist also he dieser Proteinsubstanzen gehören dem Protoplasma und welche dem Auf diese Frage können wir gegenwärtig keine exakte Antwort Nach Kossel und Lilienfeld<sup>2</sup>) enthält der Zellkern in den Leuko-Thymusdrüse als überwiegenden Bestandteil ein Nukleoproteid nebst Proteinı und bisweilen vielleicht sogar Nukleinsäure (vergl. unten), während neben anderen Substanzen vorwiegend reine Eiweisskörper und nur ein Nukleoproteid von ganz niedrigem Phosphorgehalt enthalten soll. sen die Lymphozyten der Thymusdrüse des Kalbes meistens einkernige ıd, in denen die Masse des Kernes diejenige des Zytoplasmas überist es selbstverständlich, dass das relative Mengenverhältnis der vern Proteinstoffe in diesen Zellen nicht für die Zusammensetzung anderer, lasma reicherer Zellen massgebend sein kann.

Zelle.

gehendere Untersuchungen über die Verteilung der Proteinsubstanzen plasma und Kern in anderen Zellen liegen noch nicht vor. vergegenwärtigt, dass auch protoplasmareiche Zellen in der Regel nur ites Eiweiss enthalten, so dürfte man wohl kaum sehr fehl gehen, wenn für wahrscheinlich hält, dass das Protoplasma neben Spuren von Albuein wenig Globulin hauptsächlich Nukleoalbumine und Proteide ent- substanzen des Protoiese Proteide sind in einigen Fällen Glykoproteide, aber sonst Nukleodie von den Nukleoproteiden des Kernes dadurch sich unterscheiden, dass m Phosphor sind, neben viel Eiweiss nur wenig der prosthetischen Gruppe und demnach keinen besonders ausgeprägten sauren Charakter haben. Nukleoproteide der Kerne sind dagegen, wie LILIENFELD und Kossel saben, reich an Phosphor und von stark saurem Charakter. pteide sollen zusammen mit den Nukleinsäuren bei Besprechung des ibgehandelt werden.

mehreren Zellen findet man eine äussere verdickte Schicht oder eine embran, die aus Albumoidsubstanz zu bestehen scheint und die in einigen em Elastin, in anderen dagegen dem Keratin näher verwandt sein dürfte. Len-

Zell-

Vergl, L. C. WOOLDRIDGE, Die Gerinnung des Blutes, (Herausgegeben von M. v. pzig 1891, Veit u. Comp.) A. SCHMIDT, Zur Blutlehre.LILIENFELD,

Über die Wahlverwandtschaft der Zellelemente zu gewissen Farbstoffen. Verhandl. Gesellsch. zu Berlin. Nr. 11. 1893.

Aber selbst in Zellen, in welchen keine besondere äussere Grenzschicht zu sehen ist, hat man auf Grund der Permeabilitätsverhältnisse geglaubt, eine solche äussere Schicht annehmen zu müssen.

NERNST 1) hatte durch einen besonderen Versuch gezeigt, dass die Durchlässigkeit einer Membran für einen bestimmten Stoff wesentlich von dem Lösungsvermögen der Membran für denselben Stoff abhängig ist. Diese, für die Lehre von den osmotischen Erscheinungen in lebenden Zellen sehr wichtige Frage ist darauf von Overton's) besonders studiert worden. Aus dem Verhalten der lebenden Zellen zu Farbstoffen wie aus dem besonders leichten Eindringen in tierische und pflanzliche Protoplasmen von solchen Stoffen, die in Wasser nicht oder nur wenig, in Fetten oder fettartigen Stoffen dagegen reichlich löslich sind, hat Overton den Schluss gezogen, dass die Protoplasmagrenzschicht wie eine Substanzschicht sich verhält, die in ihrem Lösungsvermögen den fetten Ölen nahe kommt. Nach ihm ist die Protoplasmagrenzschicht wahrscheinlich imprägniert von Lipoiden, d. h. von Lezithinen, Cholesterin und protagonartigen Stoffen, unter denen wohl das auch Wasser aufnehmende Lezithin besonders wichtig sein dürfte.

Die Besprechung des Cholesterins und der Protagone geschieht besser in einem anderen Zusammenbange (vergl. Kap. 8 und 12). Hier soll nur das wohl in keiner Zelle fehlende Lezithin besprochen werden.

Lezithine. Diese Stoffe sind Esterverbindungen 3) der von zwei Fettsäureradikalen substituierten Glyzerinphosphorsäure mit einer Base, dem Cholin. Es können also je nach der Art der in dem Lezithinmoleküle enthaltenen Fettsäuren verschiedene Lezithine, wie Stearyl-, Palmityl- und Oleyllezithine vor-Lezithine. kommen. Nach Thudichum 4) können in einem Lezithin zwei verschiedene Fettsäureradikalen gleichzeitig enthalten sein und nach seiner Ansicht enthält jedes echte Lezithin immer mindestens ein Ölsäureradikal. Sämtliche Lezithine sind einstickstoffhaltige Monophosphatide, die also auf je 1 Atom Phosphor 1 Atom Stickstoff enthalten. Als Beispiel der Lezithine kann das von HOPPE-SEYLER und Diaconow b) näher studierte Distearyllezithin, C44H90NPO9 =

$$CH_{9} - O - C_{18}H_{35}O$$
 $CH - O - C_{18}H_{35}O$ 
 $CH_{9} - O$ 
 $C_{2}H_{4} - O$ 
 $C_{2}H_{4} - O$ 
 $COH$ 

angeführt werden.

1) Zeitschr. f. physikal. Chem. 6.

5) HOPPE-SEYLER, Med.-Chem. Untersuch. Heft 2 u. 3.

Grenz. schicht und Lipoide.

<sup>2)</sup> Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. in Zürich 44 (1899) und Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901.

<sup>3)</sup> Vergl. STRECKER, Annal. d. Chem. u. Pharm. 148; HUNDESHAGEN, Journ f. prakt. Chem. (N. F.) 28; Gilson, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

<sup>4)</sup> J. L. W. THUDICHUM, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen etc. Tübingen 1901.

h HENRIQUES und HANSEN ist indessen die Jodzahl der flüssigen sowohl aus Ei- wie aus Gehirnlezithin höher als die der Ölsäure algern hieraus, dass die Lezithine auch andere Fettsäuren als Stearin-, und Ölsäure enthalten können.

n Verseifen mit Alkalien oder Barytwasser wird das Lezithin in Fettzerinphosphorsäure und Cholin zerlegt. Von verdünnten Säuren wird ıngsam zersetzt. Neben kleinen Mengen von Glyzerinphosphorsäure Spaltungs-produkte. tbei reichliche Mengen von freier Phosphorsäure abgespalten.

CH<sub>2</sub>(OH) ČH(OH) Glyzerin phosphorsaure  $C_8H_9PO_6=\dot{C}H_2-O$ ist eine zweibasische

in tierischen Säften und Geweben wahrscheinlich nur als Spaltungsprodukt des rkommt Die aus Lezithin abgespaltene Glyzerinphosphorsäure ist nach WILLSTÄTTER KE1) optisch aktiv. Ihre Baryum- und Kalziumsalze sind nämlich lävogyr und ich in gewissen Hinsichten anders als die entsprechenden Salze der synthetisch dargeperinphosphorsaure. Das Cholin (Trimethyloxathylammoniumhydroxyd), C<sub>5</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>=

, welches vielsach im Pflanzenreiche vorkommt, ist nicht identisch mit der

Cholin.

ECH aus dem Gehirne als Spaltungsprodukt dargestellten Base Neurin (Trimethylaiumhydroxyd), C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>NO. Das Cholin ist eine sirupartige, mit absolutem Alkohol abare Flüssigkeit. Mit Salzsäure gibt es eine, in Wasser und Alkohol sehr leicht Äther, Chloroform und Benzol unlösliche Verbindung, die mit Platinchlorid eine leicht lösliche, in absolutem Alkohol und Äther unlösliche, gewöhnlich in sechsangefarbigen Tafeln kristallisierende Doppelverbindung gibt, die zum Nachweis und ung der Base benutzt werden kann. Mit Quecksilber- und Goldchlorid gibt es ristallisierende Doppelverbindungen. Von Jodjodkslium wird das Cholin gefällt DH), und nach STANEK<sup>2</sup>) kann man das Kaliumtrijodid zur quantitativen Bestimmung zenutzen. Beim Erhitzen der freien Base zerfällt sie in Trimethylamin, Athylen-Wasser.

1 Lezithin kommt, was besonders von HOPPE-SEYLER 3) gezeigt worden flanzen- und Tierreiche weit verbreitet vor. Nach ihm soll es auch in Fällen in lockerer Verbindung mit anderen Stoffen, wie Eiweissstoffen, bin u. a. vorkommen. Das Lezithin findet sich nach HOPPE-SEYLER llen bisher darauf untersuchten tierischen und pflanzlichen Zellen und Vorkommen Besonders reichlich kommt es in Gehirn, Lezithins. ı fast allen tierischen Säften. Fischeiern, Eidotter, elektrischen Organen von Rochen, im Sperma und und es findet sich ferner in den Muskeln und Blutkörperchen, in Blut-Lymphe, Milch, namentlich Frauenmilch, und Galle. Auch in den verten pathologischen Geweben oder Flüssigkeiten ist das Lezithin ge-

/ERTZOW ) hat den Lezithingehalt bei menschlichen Föten und bei verschiedenen Alters bestimmt. Er hat dabei gefunden, dass bei reifen

HENRIQUES u. HANSEN, Skand. Arch. f. Physiol. 14; WILLSTÄTTER u. LÜDECKE. Chem. Gesellsch. 87.

Über das Cholin und seine Verbindungen vergl. man GULEWITSCH, Zeitschr. f. hem. 24; STANEK ebenda 46.

Physiol. Chemie. Berlin 1877-81, S. 57.

Vergl. Biochem. Zentralbl. 2 S. 310.

arsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Früchten die Lezithinquantität in den untersuchten Organen (Gehirn, Leber, Herz und Muskeln) bedeutend diejenige der Organe von Kindern bis zum Alter von 10 Jahren übertrifft. Das Kind soll nach ihm also einen gewissen Vorrat an Lezithin mit zur Welt bringen, der dann in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens verbraucht wird.

edeutung der ezithine.

Eigenchaften Das verbreitete Vorkommen der Lezithine wie auch der Umstand, dass sie primäre Zellbestandteile sind, lassen eine hohe physiologische Bedeutung der Lezithine ahnen. In dem Lezithin hat man zweifelsohne ein sehr wichtiges Material für den Aufbau der komplizierten phosphorhaltigen Nukleinsubstanzen der Zelle und des Zellkernes zu sehen. Dass die Lezithine von hoher Bedeutung für die Entwickelung und das Wachstum der lebenden Organismen wie für die bioplastischen Vorgänge überhaupt sind, geht in der Tat auch aus mehreren Beobachtungen hervor<sup>1</sup>). Man darf jedoch nicht übersehen, dass im Tierkörper neben den eigentlichen Lezithinen auch andere verwandte Phosphatide vorkommen, die noch wenig studiert sind und mit dem Lezithin leicht verwechselt werden.

Durch starke Abkühlung seiner konzentrierten Lösung in starkem Alkohol kann das Lezithin in Körnchen oder warzigen Massen von kleinen Kristallblättchen gewonnen werden. In festem Zustande stellt es sonst eine wachsähnliche, knetbare, nach dem Trocknen im Vakuum pulverisierbare Masse dar, welche in Alkohol, besonders beim Erwärmen (auf 40 bis 50°C) sich löst und welche auch von Äther gelöst wird. Das Lezithin wird auch von Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und fetten Ölen gelöst. Die Lösung der Lezithine aus Eigelb ist nach Ulpiani<sup>2</sup>) rechtsdrehend. Von Azeton wird das Lezithin aus seinen Lösungen in Äther-Alkohol oder Chloroform gefällt. In Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse auf, die unter dem Mikroskope schleimig-ölige Tropfen oder Fäden, sog. Myelinformen (vergl. Kap. 12), zeigt. Beim Erwärmen dieser gequollenen Masse oder der konzentrierten alkoholischen Lösung findet eine Zersetzung unter Braunfärbung statt. Auch beim Stehen der Lösung oder der mit Wasser gequollenen Masse zersetzt sich das Lezithin und die Reaktion wird dabei sauer.

Mit viel Wasser gibt das Lezithin eine Emulsion oder sogar filtrierbare kolloidale Lösungen, die von Salzen mit zweiwertigen Kationen Ca, Mg u. a. gefällt werden (W. Koch). Diese Fällungen lösen sich wieder in Wasser nach Entfernung der Lösung des Elektrolyten und ihre Entstehung kann durch die Gegenwart von Salzen mit einwertigen Kationen verhindert werden. Es handelt sich also hier nicht um chemische sondern um physikalische Niederschlagsreaktionen (Koch)<sup>8</sup>). Bei der Fäulnis entstehen aus dem Lezithin Glyzerinphos-

Vergl. STOKLASA, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29, Wiener Sitzungsber. 104, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; W. DANILEWSKY, Compt. rend. 121 u. 123 und W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87; P. Kyes ebenda 41 u. Berlin. klin. Wochenschr. 1904.

<sup>2)</sup> Chem. Zentralbi. 1901 2 S. 30 u. 193.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 87.

und Cholin, welch letzteres sich weiter unter Bildung von Methylamin, t, Kohlensäure und Sumpfgas (HASEBROEK) 1) zersetzen kann. Wird Lezithin erhitzt, so zersetzt es sich, fängt Feuer, verbrennt und hinterund Verhalten des phosphorhaltige Kohle. Mit Ätzkali und Salpeter geschmolzen, liefert Lezithins. hosphat. Das Lezithin wird leicht von anderen Stoffen, wie Eiweissi ihrer Ausfällung mit niedergerissen und kann dadurch die Löslichtnisse der letzteren nicht unwesentlich verändern.

Lezithin verbindet sich mit Säuren und Basen. Die Verbindung mit erstoffsäure gibt mit Platinchlorid eine in Alkohol unlösliche, in Ather oppelverbindung, welche (für Distearyllezithin) 10,2 p. c. Platin ent-Chlorkadmiumverbindung, welche 3 Mol. Lezithin und 4 Mol. Chlorenthalten soll (ULPIANI)2), ist schwerlöslich in Alkohol, löst sich aber Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Äther oder Alkohol. on Lezithin in Alkohol wird nicht von Bleizucker und Ammoniak

Lezithin kann aus Eidotter nach folgendem, von HOPPE-SEYLER und angegebenem Verfahren ziemlich rein gewonnen werden. Die vom etrennten Dotter werden mit kaltem Äther, bis dieser keine deutlich be mehr annimmt, extrahiert. Darauf extrahiert man den ungelösten Alkohol bei 50-60° C. Nach dem Verdunsten des Alkoholextraktes Darstellung 100 C wird der sirupartige Rückstand mit Ather behandelt und das Lezithins. dann in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst. Beim Abkühlen ierten, alkoholischen Lösung zu -5 bis -10° C scheidet sich das ullmählich in Körnchen ab. Der Äther nimmt indessen sehr viel von hin auf. Man destilliert den Äther ab, löst den Rückstand in Chlorofällt aus genügend konzentrierter Lösung das Lezithin mit Azeton aus

dem zur Extraktion des Dotters verwendeten Äther kann man nach eine neue Portion Lezithin erhalten, wenn nach dem Verdunsten des r Rückstand in Petroleumäther gelöst und diese Lösung mit Alkohol t wird. Der Petroleumäther nimmt das Fett auf, während das Lezithin Darstellung Ikohol gelöst zurückbleibt und aus ihm unter Beobachtung einiger, Originalaufsatze nachzusehenden Kautelen ziemlich leicht gewonnen

Verfahren von Zuelzer gründet sich auf der Fällbarkeit des Lezithins ston und das von Bergell<sup>4</sup>) auf der Darstellung des Kadmiumdoppel-I dessen Zersetzung mit Ammoniumkarbonat. Die nach den verschiethoden dargestellten Präparate dürften meistens Gemengen von mehreren sein.

Nachweis und die quantitative Bestimmung des Lezithins in tierischen er Geweben basieren auf der Löslichkeit desselben (bei 50-60° C) ol-Ather, von welchem gleichzeitig anwesende phosphorsaure oder posphorsaure Salze nicht gelöst werden. Das Alkoholätherextrakt wird

icitschr. f. physiol. Chem. 12.

hem. Zentralbl. 1901 2 S. 30 u. 193.

LITMANN zitiert nach HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Auflage, Gilson

WELZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27 und BERGELL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 33.

stimmung.

verdunstet, der Rückstand getrocknet und mit Salpeter und Soda verbrannt. Es wird dabei aus dem Lezithin Phosphorsäure gebildet, welche zum qualitativen Nachweis oder zur quantitativen Bestimmung benutzt werden kann. Das Nachweis Distearyllezithin liefert 8,798 p. c. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Diese Methode ist jedoch nicht zuand quanti-Distearynezium neier 6,100 p. 6. 226. wie das Jekorin (vergl. Kap. 8) und das Protagon (vergl. Kap. 12), in das Alkoholätherextrakt übergehen. Zum Nachweis des Lezithins muss man auch die Platindoppelverbindung des Cholins darstellen. Den Rückstand des verdunsteten Alkohol-Ätherextraktes kocht man eine Stunde mit Barytwasser, filtriert, fällt den überschüssigen Baryt mit CO2 aus, filtriert heiss, konzentriert zum Sirup, extrahiert mit absolutem Alkohol und fällt das Filtrat mit alkoholischer Platinchloridlösung. Den abfiltrierten Niederschlag löst man in Wasser und lässt über Schwefelsäure kristallisieren. Zur Erkennung und Bestimmung des Lezithins kann man auch nach Koch das Verhalten desselben beim Erhitzen mit Jodwasserstoff benutzen. Es spaltet sich nämlich eine Jodmethylgruppe bei 240° und die beiden anderen bei gegen 300° C ab.

Zu den Bestandteilen des Protoplasmas sind ferner wahrscheinlich zu rechnen die in Leukozyten und Eiterzellen gefundenen Protagone. phorhaltigen Stoffe kommen vor allem in Gehirn und Nerven vor und sollen deshalb in einem folgenden Kapitel (12) besprochen werden.

In den entwickelungsfähigen tierischen Zellen und in den sich entwickeln-Glykogen. den embryonalen Geweben findet sich ein, zuerst von Cl. Bernard entdecktes Kohlehydrat, das Glykogen. Nach HOPPE-SEYLER scheint es in den Zellen, soweit sie amöboide Bewegungen zeigen, ein nie fehlender Bestandteil zu sein, und er fand dieses Kohlehydrat in den farblosen Blutkörperchen, dagegen nicht in den ausgebildeten bewegungslosen Eiterkörperchen. Von Salomon und darnach von anderen ist indessen Glykogen auch im Eiter gefunden worden?). Die Beziehung, welche zwischen Glykogenverbrauch und Muskelarbeit zu bestehen scheint (vergl. Kap. 11), legt die Vermutung nahe, dass ein solcher Verbrauch bei den Bewegungen des tierischen Protoplasmas überhaupt stattfindet. Andererseits scheint auch das verbreitete Vorkommen des Glykogens in embryonalen Geweben wie auch sein Vorkommen in pathologischen Geschwülsten und bei reichlicher Zellbildung überhaupt der grossen Bedeutung dieses, sonst hauptsächlich als Reservenahrung aufgespeicherten Stoffes für die Entstehung und Entwickelung der Zelle das Wort zu reden.

Beim erwachsenen Tiere findet sich das Glykogen als aufgespeicherter Nährstoff in den Muskeln und einigen anderen Organen, vor allem aber in der Leber, weshalb es auch im Zusammenhange mit diesem Organe (vergl. Kap. 8) ausführlicher besprochen werden soll.

Ein anderer Stoff oder richtiger eine Gruppe von Stoffen, welche im Tierund Pflanzenreiche weit verbreitet ist und in den Zellen regelmässig vorkommt, ist die Cholesteringruppe, deren am besten bekannte Repräsentant, das gewöhnliche Cholesterin (vergl. Kap. 8), vorzugsweise als Hauptbestandteil gewisser

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 86 u. Amer. Journ. of Physiol. 11.

<sup>2)</sup> Hinsichtlich der Literatur über das Glykogen vergl. man Kap. 8.

tremente und als ein in Gehirn und Nerven in reichlicher Menge ider Stoff bekannt ist. Dass dieser Stoff von direkter Bedeutung für und die Entwickelung der Zelle sei, ist kaum anzunehmen. Es lmehr das Cholesterin, wie dies von HOPPE-SEYLER 1) angenommen ein bei dem Lebensprozesse der Zelle auftretendes Spaltungsprodukt ı sein, was indessen nicht die Möglichkeit ausschliesst, dass das Chole-Cholesterin Bestandteil der Lipoiden in der Protoplasmagrenzschicht (OVERTON) Bestand on grosser Bedeutung für das Zellleben sein kann. Die Fette, welche stant in den Zellen auftreten, sollen ebenfalls nach HOPPE-SEYLER den allgemeinsten Lebensvorgängen derselben zu tun haben. Dass sterin zu den Bestandteilen des Protoplasmas gehört, ist nicht zu beob es auch dem Kerne angehört, mag dahin gestellt sein. Bestandal des Protoplasmas wie des Kernes sind dagegen wohl unzweifelhaft s Leben und die Funktionen der Zelle wichtigen, intrazellulär wirkenme.

Zellkern hat eine ziemlich komplizierte Struktur. Er enthält teils Fäden bestehendes Netzwerk und teils eine andere, weniger feste, aussehende Substanz. Das erstere zeichnet sich, der letzteren gegenth eine starke Affinität zu vielen Farbstoffen aus. Wegen dieses Ver-Zeilkernes. ird jenes auch als chromatische Substanz oder Chromatin, diese ils achromatische Substanz oder Achromatin bezeichnet.

Struktur

homogene Substanz des Kernes betrachtet man, wie es scheint, als nge von Eiweissstoffen. Das Netzwerk scheint die dem Kerne mehr Bestandn Bestandteile zu enthalten, nämlich die Nukleinsubstanzen. Daneben r Kern angeblich auch eine andere Substanz, das Plastin. Dieses ill schwerlöslicher als die Nukleinsubstanzen sein und es hat nicht die der letzteren Farbstoffe zu fixieren.

Hauptbestandteile des Zellkernes sind jedenfalls zu bezeichnen: die oteide und in einzelnen Fällen die Nukleinsäuren.

kleoproteide. Das wichtigste über diese Stoffe ist schon in einem apitel (2 S. 72) mitgeteilt worden. Diese Stoffe sind entweder festere r lockere Verbindungen zwischen Nukleinsäure und Eiweiss. t in einigen Fällen Histon, und zu den Nukleoproteiden dürfte man auch die Verbindungen zwischen Nukleinsäuren und Protaminen rechnen Die Nukleoproteide können durch Verschiedenheiten sowohl der Eiweisstten wie der Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig sein. verhältnismässig viel Eiweiss im Moleküle, geben deshalb die gewöhnweissreaktionen und stehen hierdurch in ihrem Verhalten den Eiweiss-Die in Zellkernen vorkommenden Nukleoproteide scheinen durch hältnismässig hohen Phosphorgehalt und einen ausgeprägt sauren Chasgezeichnet zu sein.

Physiol. Chemie S. 81.

In dem vorigen wurde ferner die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass bei der Denaturierung der Nukleoproteide durch Erhitzen, durch schwache Säurewirkung und durch die Pepsinverdauung eine Abspaltung von Eiweiss und die Bildung eines phosphorreicheren Nukleoproteides stattfinden kann. Diesem, durch Pepsinverdauung aus Zellen, zellenreichen Organen oder Nukleoproteiden erhältlichen, nukleinsäurereicheren Proteide hat man den Namen Nuklein (MIESCHER, HOPPE-SEYLER) 1) oder echtes Nuklein gegeben. Da aber das echte Nuklein nichts anderes als ein denaturiertes, eiweissärmeres Nukleoproteid ist, scheint der Name Nuklein als Bezeichnung hierfür eigentlich überflüssig zu sein. Auf der anderen Seite hat aber das Nuklein andere Eigenschaften als die Nukleoproteide, und da es zu den letzteren in derselben Beziehung wie das Pseudonuklein zu den Nukleoalbuminen steht, mögen sowohl die Nukleine wie die Pseudo- oder Paranukleine hier eine kurze Erwähnung finden.

Echts Nukleine

Eigen-

Nuklein.

Nuklein.

Nukleine oder echte Nukleine entstehen, wie oben gesagt, bei der peptischen Verdauung oder bei schwacher Säurebehandlung der Nukleoproteide. Hierbei ist indessen zu beachten, dass die Nukleine der Wirkung des Magensaftes nicht ganz widerstehen, und ferner, dass wenigstens ein Nukleoproteid, nämlich eines aus der Pankreasdrüse, fast ohne Nukleinrest vom Magensafte gelöst werden kann (Umber, Milroy)2). Die Nukleine sind reich an Phosphor, gegen 5 p. c. und darüber. Nach LIEBERMANN 8) kann man aus echtem Nuklein (Hefenuklein) Metaphosphorsäure abspalten. Durch Alkalilauge werden die Nukleine in Eiweiss und Nukleinsäure zerlegt, und wie es verschiedene Nukleinsäuren gibt, so gibt es auch verschiedene Nukleine. Umgekehrt kann man mit Nukleinsäure Eiweissstoffe in saurer Lösung fällen, und in dieser Weise sind namentlich von Milroy Verbindungen von Nukleinsäure mit Eiweiss dargestellt worden, die den echten Nukleinen im wesentlichen gleich sich verhalten. Nukleine geben beim Sieden mit verdünnten Säuren sogen. Nukleinbasen. Nukleine enthalten Eisen in verhältnismässig reichlicher Menge. Sie verhalten sich wie ziemlich starke Säuren.

Die Nukleine sind farblos, amorph, unlöslich oder nur sehr wenig löslich in Wasser. In Alkohol und Äther sind sie unlöslich. Von verdünnten Alkalien werden einige leichter und andere schwerer gelöst. Die Nukleine geben die Biuretprobe und die Millonsche Reaktion. Sie zeigen eine grosse Affinität zu vielen Farbstoffen, besonders basischen, und nehmen solche aus wässeriger oder schwach alkoholischer Lösung begierig auf. Beim Verbrennen liefern sie eine schwer verbrennliche, sauer reagierende Kohle, welche Metaphosphorsäure enthält. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda geben sie Alkaliphosphat.

Zur Darstellung des Nukleins aus Zellen oder Geweben entfernt man zuerst die Hauptmasse des Eiweisses durch künstliche Verdauung mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, laugt den Rückstand mit sehr verdünntem Ammoniak aus,

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 452.

<sup>2)</sup> UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 48; MILROY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

<sup>8)</sup> PFLÜGERS Arch. 47.

d fällt mit Salzsäure. Der Niederschlag wird wieder mit Magensaft Darstellung usgewaschen und durch abwechselndes Lösen in äusserst schwach und Nach waie der em Wasser und Fällen mit einer Säure, Auswaschen mit Wasser und Nukleine. therbehandlung gereinigt. Einfacher ist es, das Nuklein durch Vern einem Nukleoproteide darzustellen. Zum Nachweis von Nuklein alls die geschilderte Methode benutzt und das Produkt zuletzt, nach mit Salpeter und Soda, auf einen Gehalt an Phosphor geprüft. Daı selbstverständlich zuerst mit resp. Säure, Alkohol und Äther Phosithine (und Jekorin) entfernt werden. Hierbei hat man übrigens sich zu erinnern, wie ausserordentlich schwierig es nach Liebermann<sup>1</sup>) ist, in mit Alkohol-Ather zu entfernen. Eine exakte Methode zur quanestimmung des Nukleins in den Organen gibt es zurzeit nicht.

idonukleine oder Paranukleine. Diese Stoffe erhält man als Rückstand bei der Verdauung von gewissen Nukleoalbuminen oder koproteiden mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, wobei man indessen nicht darf, dass das Pseudonuklein bei zu hohem Säuregehalt und zu enerpsinverdauung allmählich gelöst werden kann. Dementsprechend kann Para- oder Pasudowenn man die Relation zwischen dem Säuregrade und der Substanzht passend wählt, die Entstehung eines Pseudonukleins bei der Verwisser Nukleoalbumine vollständig übersehen. Die Pseudonukleine Phosphor, welcher, wie LIEBERMANN<sup>2</sup>) gezeigt hat, durch Mineralsäuren hosphorsäure abgespalten werden kann.

nukleine.

Pseudonukleine sind amorphe, in Wasser, Alkohol und Äther unlös- Rigen-schaften. e, die von verdünnten Alkalien leicht gelöst werden. In sehr verläuren sind sie nicht löslich und können dementsprechend aus ihren in schwachem Alkali durch Ansäuern ausgefällt werden. Sie geben reissreaktionen aber keine Nukleinbasen.

Darstellung eines Pseudonukleins löst man die fragliche Muttersubsalzsäure von 1-2 p. m., filtriert wenn nötig, setzt Pepsinlösung hinzu gegen 24 Stunden bei Körpertemperatur stehen. Den Niederschlag an ab, wäscht mit Wasser aus und reinigt ihn durch abwechselndes in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Säure. stin. Aus den Zellkernen gewisser Pflanzen hat man nach Auslösung des Nukleins ster Sodalösung einen, durch seine Schwerlöslichkeit gekennzeichneten Rest erhalten. welcher diesen Rest bildet, hat man Plastin genannt. Dieser Stoff, aus welchem ach das Spongioplasma des Zellenleibes und das Kernkörperchen bestehen sollen, Katur nach unbekannt, wird aber von einigen als eine schwerlösliche Nukleinı betrachtet.

Plastin.

tleinsäuren. Alle Nukleinsäuren sind reich an Phosphor und liefern ingsprodukte Phosphorsäure und Nukleinbasen. Hinsichtlich dieser sind aber die verschiedenen Nukleinsäuren untereinander sehr vertig. Die Angaben hierüber sind ausserdem etwas streitig, und es scheint, in in einigen Fällen entweder mit nicht reinen oder mit schon teilweise Säuren gearbeitet hätte, So liefert z. B. die Nukleinsäure aus Stier-

FLÜGERS Arch. 47.

er. d. d. Chem. Gesellsch. 21 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1889.

rinbasen Nuklein-Luren.

sperma nach Kossel überwiegend Xanthin, während Levene aus ihr nur Guanin und Adenin erhielt. Die von Bang aus Pankreas isolierte Guanylsäure enthält ausschliesslich Guanin, die von Levene untersuchte Pankreasnukleinsäure dagegen sowohl Adenin als Guanin. Die Nukleinsäuren der Thymusdrüse liefern nach den meisten Angaben ebenso wie die denselben nahestehenden Säuren aus Milz, Gehirn, Milchdrüsen und Fischsperma nur Adenin und Guanin. Nach Steudel liefern dagegen die Thymusnukleinsäuren Xanthin, Hypoxanthin, Adenin und Guanin, während nach Bang in der Thymusdrüse zwei verschiedene Nukleinsäuren vorkommen, von denen die eine Adenin und Guanin, die andere nur Adenin enthält und also eine Adenylsäure ist. Die Darmnukleinsäure soll nach Jnouye und Kotake sämtliche 4 Nukleinbasen liefern, trotzdem sie ungefähr dieselbe Zusammensetzung wie die Salmonukleinsäure, welche nur Adenin und Guanin enthält, hat.

ri**m**i dingruppe. Alle bisher untersuchten Nukleinsäuren, mit Ausnahme der Guanylsäure, enthalten auch Repräsentanten der Pyrimidingruppe; in dieser Hinsicht scheint aber ein Unterschied zwischen tierischen und pflanzlichen Nukleinsäuren zu bestehen. In den pflanzlichen ist nämlich, so weit bekannt, die Pyrimidingruppe nur durch Zytosin und Urazil (Kossel, Ascoli, Kossel und Steudel, Osborne und Harris), in den tierischen (den Thymonukleinsäuren) dagegen durch Zytosin, Thymin und Urazil (Kossel, Neumann, Levene) vertreten. Die Guanylsäure enthält, wie oben bemerkt, weder Urazil, noch Thymin oder Zytosin.

Kohlehydratgruppen. Auch in anderer Hinsicht zeigen die Nukleinsäuren eine verschiedene Zusammensetzung. Aus einigen, wie aus der Guanylsäure und den pflanzlichen Nukleinsäuren (Tritiko- und Hefenukleinsäure), hat man reduzierende Pentose, aus der Hefenukleinsäure angeblich auch Hexose, abspalten können. Aus den meisten tierischen Nukleinsäuren hat man dagegen bisher kein reduzierendes Kohlehydrat erhalten. Einige Beobachtungen, die auf qualitativen Pentosereaktionen basieren, deuten allerdings darauf hin, dass in den verschiedenen Organen pentosehaltige Nukleoproteide vorkommen und dass es also mehrere, Pentose liefernde Nukleinsäuren gibt (vergl. Kap. 3 S. 110). Die Reindarstellung dieser Säuren ist aber bisher zu wenig versucht worden, und die qualitativen Pentosereaktionen sind nicht strenge beweisend. Bang¹) hat sogar gezeigt, dass in der Thymusdrüse eine Nukleinsäure vorkommt, welche allerdings die Phlorogluzinreaktion gibt, aber keine Pentose enthält. Auch diejenigen Nukleinsäuren,

<sup>1)</sup> Die Arbeiten von KOSSEL und seinen Schülern über Nukleinsäure findet man in: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892, 1893 u. 1894; Sitzber. d. Berl. Akad. d. Wissensch. 18, 1894; Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893; Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 26 u. 27; Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 u. 38; vergl. ferner: NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898 u. 1899 Supplb.; MIESCHER, HOPPE-SEYLERS Med. chem. Unters. S. 441 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; Schmiedeberg ebenda 37 u. 43; Osborne u. Harris, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36; Bang ebenda 26 u. 31; Hofmeisters Beitr. 5 und Biochem. Zentralbl. I. S. 295; Altmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28 u. 31; Levene ebenda 32, 37, 38 u. 39, 43, 45; Levene u. Mandel ebenda 46; Inouye u. Kotake ebenda 46; Steudel ebenda 42, 43 u. 46.

en man kein reduzierendes Kohlehydrat hat abspalten können, entwigens eine Kohlehydratgruppe, indem sie nämlich, wie Kossel und zuerst gezeigt haben, bei tiefgehender Spaltung mit einer Mineralsäure pre liefern.

den empirischen Formeln der verschiedenen Nukleinsäuren nimmt man 4 Atome Phosphor an. Die Relation zwischen Phosphor und Stickn der Salmonukleinsäure wie 4:14, in der Tritikonukleinsäure 4:16 br Guanylsäure 4: 20. Die Art der Bindung des Phosphors ist nicht kannt, es scheinen aber wenigstens die Guanyl- und die Tritikonukleintrivate einer Pentahydroxylphosphorsaure P(OH), zu sein.

Phosphor

Nukleinsäuren sind amorph, weiss, von saurer Reaktion. them oder alkalihaltigem Wasser sind sie leicht löslich, bilden aber Schwermetallen unlösliche Salze, die meisten auch unlösliche, basische Die Guanylsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Erdalkalien. nd ziemlich leicht löslich in siedendem, aus dem sie beim Erkalten er ausscheidet. Aus der Alkaliverbindung wird die Guanylsäure durch sige Essigsäure leicht gefällt. Die übrigen Nukleinsäuren werden dasolcher Verbindung nicht durch überschüssige Essigsäure, wohl aber en geringen Überschuss von Salzsäure, besonders bei Gegenwart von Nukleinniedergeschlagen. In saurer Lösung geben die letztgenannten Säuren issstoffen Niederschläge, die man als Nukleine aufgefasst hat. , der Guanylsäure in dieser Hinsicht hat man infolge ihrer Schwerlösn verdünnten Säuren noch nicht hinreichend prüfen können. uren sind unlöslich in Alkohol und Ather. Sie geben weder die Biuretch die Millonsche Reaktion. Die Nukleinsäuren sind optisch aktiv, rechtsdrehend (GAMGEE und JONES 1).

Eigen-schaften der

proteolytischen Enzymen, wie Pepsin und Trypsin, werden die Nukleosehr oder weniger tiefgehend zersetzt; die Nukleinsäuren scheinen jedoch icht bis zur Abspaltung von Phosphorsäure und Purinbasen abgebaut Zersetzung L Ein solcher Abbau kann dagegen durch Erepsin (Nakayama) oder emselben nahestehende Enzyme, die man auch Nukleasen (IWANOFF, B) genannt hat, bewirkt werden. Auch Mikroorganismen können die luren mehr oder weniger tiefgehend zersetzen<sup>2</sup>) (Schittenhelm und R).

Guanylsäure unterscheidet sich wesentlich von den anderen tierischen Diese letzteren stehen dagegen einander nahe, und da sie alle angsprodukt Thymin liefern und hierdurch sowohl von der Guanylsäure den pflanzlichen Nukleinsäuren wesentlich sich unterscheiden, können

Proceed. Roy. Society 72.

KAKAYAMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; IWANOFF ebenda 89; FRITZ SACHS, blease mit dem Trypsin identisch? Inaug.-Dissert. Heidelberg 1905; SCHITTENHELM RR, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

hymoikleinsie bis auf weiteres als eine Gruppe unter dem gemeinsamen Namen Thymonukleinsäuren abgehandelt werden.

Thymonukleinsäuren. Aus der Thymusdrüse hat A. Neumann zwei Nukleinsäuren, a- und b-Thymusnukleinsäure isoliert. Die a-Säure ist schwerlöslicher und kann unter Abspaltung von Purinbasen — nach Kostytschew <sup>3</sup>/s derselben — in die b-Säure übergehen. Die a-Säure gibt ein bei genügender Konzentration gelatinierendes Na-Salz und ein Baryumsalz, welches durch Baryumazetat in Substanz ausgefällt werden kann (Kostytschew). Das Baryumsalz der b-Säure wird von dem Azetate nicht ausgefüllt. Nach Bang enthält die Thymus teils eine Adenylsäure und teils eine Nukleinsäure, die sowohl Adenin als Guanin enthält. Diese letztgenannte Säure ist wahrscheinlich diejenige Thymusnukleinsäure, welche mit der Nukleinsäure aus Lachsmilch (oder Salmonukleinsäure) identisch ist (Schmiedeberg, Herlant <sup>1</sup>).

Die Salmonukleinsäure und die Thymusnukleinsäure, wie sie nach dem Schmiedebergschen Verfahren gewonnen werden, haben nämlich beide, wie man annimmt, die Zusammensetzung C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>N<sub>14</sub>O<sub>16</sub>2P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Andere, mit der Thymusnukleinsäure identische oder ihr wahrscheinlich nahestehende Säuren sind von Alsberg aus Sperma von Quappe und von Levene aus Stierhoden, Gehirn und Milz dargestellt werden. Zu derselben Gruppe gehören wahrscheinlich auch die Nukleinsäuren aus der Milchdrüse (Mandel und Levene) aus der Darmschleimhaut (Jnouye und Kotake) und aus Sperma vom Stör (Noll), Hering (Mathews, Gulewitsch) und Seeigel (Mathews<sup>2</sup>).

Bei der Zersetzung der Thymusnukleinsäuren (bezw. der Salmonukleinsäure) entstehen unter mehr oder weniger vollständiger Abspaltung von Nukleinbasen intermediäre Produkte verschiedener Art. Ein solches ist die beim Erhitzen der freien Säure in Wasser bei Wasserbadtemperatur unter Abspaltung von Guanin und Adenin entstehende, in Wasser leicht löslishe Thyminsäure, welche ein in Wasser lösliches Baryumsalz von der Formel C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>P<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Ba gibt (Kossel und Neumann).

Bei der Spaltung mit Säuren wird erst ein Teil der Nukleinbasen abgespalten. Der zurückbleibende Teil wird immer schwerer frei, und hierbei findet gleichzeitig eine reichliche Melaninbildung und eine Zersetzung der Grundsubstanz statt. Wenn die Hälfte der Purinbasen abgespalten ist, erhält man die von Alberg Heminukleinsäure genannte Substanz, welche auf  $2 P_2 O_5$  nur 1 Mol. Purinbasen enthält. Nach Schmiedeberg soll die Thymusnukleinsäure (bezw. Salmonukleinsäure) eine Verbindung von Purinbasen mit einer anderen Substanz, der Nukleotinphosphorsäure,  $C_{80}H_{46}N_4O_{15}.2 P_2O_5$ , sein. Die phosphorfreie Komponente dieser Verbindung, das Nukleotin,  $C_{80}H_{42}N_4O_{18}$ , welches die Grundsubstanz der Thymusnukleinsäure sein soll, ist von Alberg isoliert worden.

hymin-

altungs odukte.

<sup>1)</sup> NEUMANN l. c. KOSTYTSCHEW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89; BANG, HOFMEISTERS Beiträge 5; SCHMIEDEBERG l. c. HERLANT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44.

<sup>2)</sup> ALSBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51; Noll., Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; MATHEWS, ebenda 23; Gulewitsch, ebenda 27; vergl. im übrigen Fussnote 1 S. 152.

tzung der Nukleinsäure mit 5-prozentiger Schwefelsäure konnte Levene basen vollständig und die Pyrimidinbasen teilweise abspalten. ratgruppen gingen hierbei ganz in die Lösung über.

Produkte der Oxydation mit Kalziumpermanganat erhielten KUTSCHER und SEEMANN nd Harnstoff, aber keine Harnsänre. KUTSCHER und SCHENCK 1) erhielten, ausser nd Harnstoff, Adenin, Oxalsaure, Essigsaure, eine Saure unbekannter Formel und anen Martamsäure genannte Säure. Die letztere, deren Formel  $C_5H_6N_6O_5$  oder Oxydations ist, gibt ein in Ammoniak oder Salpetersäure lösliches, in Drusen von Blättchen produkte. andes Silbersalz. Die kristallisierende, in Äther lösliche, bei 150° sublimierende weder die Murexidprobe noch die WEIDELsche Reaktion.

anylsäure. Diese Säure, welche bisher nur aus der Pankreasdrüse wurde, hat nach Bang die Zusammensetzung C44H66N20P4O34. Sie ist m Wasser leicht löslich, scheidet sich aber beim Erkalten zum Teil . Sie ist als ein Ester einer Glyzerinphosphorsäure zu betrachten und ach BANG bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren in 4 Mol. Guanin, entose (l-Xylose nach Neuberg), 3 Mol. Glyzerin und 4 Mol. Phos-

Guanyl

th den Untersuchungen von BANG und RAASCHOU<sup>2</sup>) soll indessen die ariebene Guanylsäure, welche Bang als β-Säure bezeichnet, aus einer die er α-Guanylsäure nennt, durch die Einwirkung des Alkalis bei der ng hervorgegangen sein. Die α-Guanylsäure, welche in Wasser, auch eicht löslich ist und weniger Phosphor und Stickstoff enthält, 6,65 38 p. c. gegenüber 7,64 bezw. 18,21 p. c. in der  $\beta$ -Säure, geht durch ieinwirkung unter Abspaltung einer Pentosegruppe in die \(\beta\)-Säure über. den Nukleinsäuren wird allgemein auch die folgende Säure gerechnet. sinsäure, C10H12N4PO8, ist eine, zuerst von LIEBIG aus dem Fleische einiger Tiere d dann von Haiser ) näher studierte, phosphorhaltige, amorphe Säure, die mit nd Kalzium kristallisierende Salze gibt. Als Spaltungsprodukte erhielt HAISER in und, wenn auch nicht sicher nachweisbar, wahrscheinlich auch Trioxyvaleriansäure. Darstellung der Thymonukleinsäuren geschieht nach SCHMIEDEBERG Köpfen der Lachsspermatozoen oder aus dem Pepsinverdauungsrückr Thymusdrüsen (HERLANT) als Kupfersalz. Durch Einwirkung von lorid wird das Protamin entfernt und, behufs Entfernung der letzten ste, der ungelöste Rückstand mit verdünnter Kalilauge gelöst, die Lösung hol gefällt und dieses Verfahren bis zum Verschwinden der Biuretwiederholt. Aus einer Lösung in Wasser wird darauf nach starker ng mit Essigsäure das nukleinsaure Kalium mit Kupferchlorid als Darstellun lz ausgefällt. Nach NEUMANN erhält man die zwei Thymusnukleinsäuren, nuklein-, aus der in essigsäurehaltigem Wasser gekochten und darauf zeran Drüse durch Sieden mit alkalihaltigem Wasser von etwa 3 p. c. ıydroxyd (1/2 Stunde für Säure a und 2 Stunden für Säure b) unter on Natriumazetat. Nach der Neutralisation mit Essigsäure, Filtration azentration wird mit Alkohol gefällt. Aus den hierbei ausgefällten alzen der Nukleinsäuren werden die freien Säuren mit salzsäurehaltigem gefällt. Zur Trennung der beiden Säuren benützt Kostytschew das

Zwei Guanylsauren.

KUTSCHER u. SCHENCK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44; KUTSCHER u. SEEMANN, Chem. Gesellsch. 36 u. Zentralbl. f. Physiol. 17.

HOFMEISTERS Beiträge 4.

LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm. 62; F. HAISER, Monatshefte f. Chem. 16.

verschiedene Verhalten der Baryumsalze beim Sättigen ihrer Lösung mit Baryumazetat (s. oben). Die Methode von Levene 1) besteht dagegen darin, dass man erst die Organe mit Natronlauge von 5 p. c. oder mit Ammoniak von 8 p. c. kalt behandelt, darauf mit Essigsäure fast neutralisiert, das Eiweiss mit Pikrinsäure ausfällt und dann die mit Essigsäure stark angesäuerte, azetathaltige Flüssigkeit mit Alkohol versetzt. Bei Gegenwart von hinreichend viel Azetat fällt hierbei die Nukleinsäure aus. Ein neues, ebenfalls von Levene herrührendes Verfahren besteht darin, dass er die Nukleinsäure in starker Essigsäure löst und mit Kupferchlorid oder Salzsäure ausfällt.

Die Darstellung der Guanylsäure geschieht nach BANG und RAASCHOU am vorteilhaftesten nach dem folgenden Prinzipe. Nach Einwirkung auf das Pankreas von 1 prozentiger Natronlauge bei Zimmertemperatur während 24 Stunden wird durch Erwärmen gelöst, mit Essigsäure neutralisiert und schwach angesäuert, filtriert, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, stark konzentriert und noch heiss mit Alkohol gefällt. Die Albumosen bleiben hierbei in Lösung und die gefällte Guanylsäure (α-Säure) wird durch wiederholtes Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol gereinigt,

Pflanzliche Nukleinsäuren. Die am genauesten bekannten unter ihnen sind die Hefennkleinsäure und die von Osborne und Harris aus dem Weizenembryo isolierte Tritikonukleinsäure, C<sub>41</sub>H<sub>61</sub>N<sub>15</sub>P<sub>4</sub>O<sub>31</sub>, welche nach den genannten Forschern mit der Hefenukleinsäure identisch sein soll. Die pflanzlichen Nukleinsäuren stehen den Thymonukleinsäuren nabe, unterscheiden sich aber von ihnen unter anderem dadurch, dass die Pyrimidingruppe in den Thymonukleinsäuren durch Urazil, Zytosin und Thymin und in der Tritikonukleinsäure dagegen durch Zytosin und Urazil vertreten ist. Die letztgeuannte Säure, welche rechtsdrehend ist, liefert bei der Hydrolyse mit Säuren 1 Mol. Guanin, 1 Mol. Adenin und Zytosin (Wheeler und Johnson 2) 2 Mol. Urazil und 3 Mol. Pentose auf je 4 Atome Phosphor. Aus Tuberkelbazillen sind von Levene Nukleinsäuren dargestellt worden, deren Natur jedoch noch nicht

Plasminsäure haben Ascoll und Kossel.3) eine Säure genannt, welche durch Einwirkung von Alkali auf Hefe entsteht. Sie enthält Eisen und wird von sehr verdünnter Salzsäure (1 p. m.) gelöst. Ob hier ein chemisches Individuum oder ein Gemenge vorliegt,

Hinsichtlich der Darstellung von Hefe- und Tritikonukleinsäure wird auf die Arbeiten von Altmann, Kossel, Osborne und Harris 4) hingewiesen.

Unter den Zersetzungsprodukten der Nukleinsäuren sind die Purinderivate und Pyrimidinderivate von besonderem Interesse.

Purinbasen (Nukleinbasen, Alloxurbasen, Xanthinstoffe). Mit diesen verschiedenen Namen bezeichnet man eine Gruppe von kohlen-, wasserstoff-, stickstoff- und in den meisten Fällen sauerstoffhaltigen Stoffen, die bezüglich ihrer Zusammensetzung eine nahe Verwandtschaft nicht nur untereinander, sondern auch Purinbasen mit der Harnsäure zeigen. Sämtliche diese Stoffe, die Harnsäure mit inbegriffen, hat man als aus einem Alloxur- und einem Harnstoffkerne bestehend betrachtet, und aus dem Grunde haben Kossel und Krüger die Basen Alloxurbasen und die ganze Gruppe, mit Einschluss der Harnsäure, Alloxurkörper

Darstellung der Gnanylsäure

Pflanzliche Nukleinsäuren

säure.

<sup>1)</sup> SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43; HEBLANT, ebenda 44; NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1899, Supplb,; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32 u. 45; KOSTYTSCHEW I. c.

<sup>2)</sup> Amer. chem. Journal 29.

<sup>8)</sup> ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

<sup>4)</sup> Vergl. Fussnote 1, S. 152.

E. FISCHER 1), welcher nicht nur die nahe Beziehung der Harnsäure Gruppe in mehrfacher Weise gezeigt, sondern auch die Synthese einer dieser Gruppe gehörender Stoffe ausgeführt hat, leitet sie alle von Purinbaser

pindung 
$$C_5H_4N_4 = HC$$
  $C-NH$   $CH$ , dem Purin, ab.  $N-C$   $N-C$ 

th Substitution verschiedener Wasserstoffatome in dem Purin durch Hydroxyl-, Alkylgruppen entstehen die verschiedenen Purinkörper. Um die Stellung der en Substituenten anzugeben, hat E. FISCHER vorgeschlagen, die neun Glieder des in folgender Weise zu nummerieren.

Ausgangs punkt für die von FISCHER ausgeführte synthetische Darstellung der war das 2, 6, 8-Trichlorpurin, welches mit dem 8-Oxy- 2, 6-Dichlorpurin als afe aus harnsaurem Kali und Phosphoroxychlorid erhalten wurde. Die nahe Be- Konstitur Harnsäure zu den Nukleinbasen geht auch daraus hervor, dass man, wie SUNDWIK 2) Synthese durch Reduktion von Harnsäure in alkalischer Lösung zwei Stoffe erhalten kann, der Basen auch mit dem Xanthin und Hypoxanthin nicht ganz identisch, jedenfalls diesen ar ähnlich sind. Die synthetische Darstellung des Xanthins durch Erhitzen von mit Wasser und Essigsäure soll angeblich auch GAUTIER gelungen sein. Weitere von Purinbasen rühren von W. TRAUBE<sup>3</sup>) her.

im Tierkörper oder dessen Exkreten gefundenen Purinkörper oder örper sind folgende: Harnsäure, Xanthin, Heteroxanthin, 1-Methyl-Paraxanthin, Guanin, Epiguanin, Hypoxanthin, Episarkin, Adenin In naher Beziehung zu ihnen stehen die im Pflanzenreiche vorlen Stoffe, Theobromin, Theophyllin und Koffein.

Zusammensetzung der in physiologisch chemischer Hinsicht wichtigsten Purinkörper

	2.6.8. Trioxypurin			
$C_5H_4N_4O_2$	2.6.Dioxypurin			
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	1 . Methyl	, ,	,	
	7 ,	, ,		
	1.3.Dimethyl	" "	n	Purin-
C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	1.7	» »	,	körp <b>er.</b>
	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	$\begin{array}{cccc} C_5H_4N_4O_5 & & & & & \\ C_6H_6N_4O_5 & & & & 1 \cdot Methyl \\ C_6H_6N_4O_5 & & & 7 & \\ C_7H_8N_4O_2 & & 1 \cdot 3 \cdot Dimethyl \\ \end{array}$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

Vergl. namentlich die Aufsätze von E. FISCHER in Ber. d. d. Chem. Gesellsch.

Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

HN-CO

GAUTIER, Compt. rend. 98 S. 1523 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 81; W. TRAUBE, und Annal. d. Chem. u. Pharm. 831.

Theobromin Koffein	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	3.7 Dimethyl 1.3.7. Trimethyl	2.6. Dioxypurin
Hypoxanthin Guanin Epiguanin	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>9</sub> O <sub>2</sub>	7. Methyl	6. Oxypuria
Adenin Episarkin Karnin	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (?) C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>		6 . Aminopuria

Nachdem schon Salomon 1) das Vorkommen von Xanthinstoffen in jungen Zellen nachgewiesen hatte, ist die Bedeutung der Xanthinkörper als Zersetzungsprodukte des Zellkernes und der Nukleine besonders durch die bahnbrechenden Untersuchungen von Kossel, welcher das Adenin und das Theophyllin entdeckt hat, dargetan worden. Er hat ihnen auch den Namen Nukleinbasen gegeben. In solchen Geweben, in welchen, wie z. B. in den Drüsen, die Zellen ihre ursprüngliche Beschaffenheit bewahrt haben, finden sich die Nukleinbasen nicht Vorkemmen als solche frei, sondern in Verbindung mit anderen Atomgruppen (Nukleinen) vor. In solchen Geweben dagegen, welche, wie die Muskeln, arm an Zellkernen sind, findet man sie bisweilen auch im freien Zustande. Da die Nukleinbasen, wie Kossel gezeigt hat, in naher Beziehung zu dem Zellkerne stehen, ist es leicht zu verstehen, warum die Menge dieser Stoffe reichlich vermehrt wird, wenn reichliche Mengen von kernhaltigen Zellen an solchen Stellen auftreten, welche früher verhältnismässig arm daran waren. Ein Beispiel dieser Art liefert das an Leukozyten äusserst reiche Blut bei Leukämie. In solchem Blute fand Kossel<sup>2</sup>) 1,04 p. m. Nukleinbasen gegen nur Spuren davon in normalem Blute. Dass diese Basen auch Zwischenstufen bei der Entstehung des Harnstoffes oder der Harnsäure im Tierorganismus darstellen können, ist, wie später (vergl. Kap. 15) gezeigt werden soll, nicht zu bezweifeln.

Von den Purinbasen sind einige nur im Harne oder in den Muskeln gefunden worden. Als Spaltungsprodukte der Nukleine hat man aber bisher nur die vier Basen, Xanthin, Guanin, Hypoxanthin und Adenin erhalten. Während hinsichtlich der übrigen Purinkörper auf die bezüglichen Kapitel hingewiesen wird, können deshalb auch hier nur die obigen vier Stoffe, die eigentlichen Nukleinbasen, besprochen werden.

Von diesen vier Stoffen bilden das Xanthin und Guanin gewissermassen eine besondere Gruppe, das Hypoxanthin und Adenin eine andere. Durch Einwirkung von salpetriger Säure geht das Guanin in Xanthin und das Adenin in Hypoxanthin über.

$$\begin{array}{l} C_5H_4N_4O\cdot NH+HNO_2=C_5H_4N_4O_2+N_2+H_2O \ \ \text{und} \\ \text{Guanin} \qquad \qquad \text{Xanthin} \\ C_5H_4N_4\cdot NH+HNO_2=C_5H_4N_4O+N_2+H_2O \\ \text{Adenin} \qquad \qquad \text{Hypoxanthin} \end{array}$$

Ähnliche Umsetzungen finden auch bei der Fäulnis wie durch die Einwirkung besonderer Enzyme statt. Die Untersuchungen von Schittenhelm,

Naklein-

<sup>1)</sup> Sitzungsber, d. Bot, Vereins der Provinz Brandenburg 1880 (Separatabzug).

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 7, S. 22.

RTRIDGE, WINTERNITZ und BURIAN 1) haben nämlich gezeigt, dass in Enzymatische Uz en Organen teils Desamidierungsenzyme, Guanase und Adenase, welche setzunger d Adenin in Xanthin, bezw. Hypoxanthin überführen, und teils welche das Hypoxanthin zu Xanthin und das letztere zu Harnsäure vorkommen.

ar Spaltung mit Salzsäure geben alle vier Stoffe Ammoniak, Glykokoll, Kohlen-Ameisensäure. Bei der Oxydation mit Salzsäure und Kaliumchlorat liefert das s Bromadenin und Bromhypoxanthin Alloxan und Harnstoff; das Guanin liefert rabansaure (ein Oxydationsprodukt des Alloxans) und Kohlensaure, Nach BURIAN 2) akleinbasen mit Diazoverbindungen schön rot gefärbte Verbindungen so lange der off bei 7 (in den obigen Strukturformeln) nicht substituiert ist. Da nun die n nicht in obiger Weise mit Diazoverbindungen reagieren, findet BURIAN es wahrses der Nukleinsäurerest an dem Imidstickstoff bei 7 gebunden ist.

Nukleinbasen bilden mit Mineralsäuren kristallisjerende Salze, die mit von den Adeninsalzen von Wasser zersetzt werden. Von Alkalien leicht gelöst, während sie zu Ammoniak etwas verschieden sich verus saurer Lösung werden sie alle durch Phosphorwolframsäure gefällt. eiden sie sich alle nach Zusatz von Ammoniak und ammoniakalischer g als Silberverbindungen aus. Diese Niederschläge sind in siedender Allen Nukleinre von 1,1 sp. Gew. löslich. Von Fehlingscher Lösung (vergl. bei Gegenwart von einem Reduktionsmittel, wie dem Hydroxylamin, , wie Drechsel und Balke gezeigt haben, ebenfalls gefällt. ann man nach Krüger<sup>8</sup>) ebenso gut Kupfersulfat und Natriumbisulfit Dieses Verhalten der Xanthinkörper eignet sich ebenso gut wie das isung zur Abscheidung und Reingewinnung derselben.

Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Hoden, Karpfsperma, Thymus und funden worden. Im Harne kommt es als physiologischer Bestandteil Vorkomm geringer Menge vor und nur selten hat man es in Harnsedimenten Xanthina lasensteinen gefunden. In einem solchen Stein wurde es zuerst (von beobachtet. In grösster Menge findet man das Xanthin in einigen en (Jarvisguano).

Xanthin ist amorph oder stellt körnige Massen von Kristallblättchen aber nach Horbaczewski 4) auch in Drusen aus glänzenden, dünnen, ombischen Platten mit 1 Mol. Kristallwasser sich ausscheiden. Es ist g löslich in Wasser, in 14151—14600 Teilen bei + 16° C und in 00 Teilen bei 100° C (Almén) 5). In Alkohol oder Äther ist es un-

ergl. die Literaturhinweisungen Kap. 15 (Harnsäurebildung). er. d. d. Chem. Gesellsch. 87.

ALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893; KRÜGER, physiol. Chem. 18.

eitschr. f. physiol. Chem. 23.

ourn. f. prakt. Chem. 96.

löslich, von Alkalien wird es leicht, von verdünnten Säuren dagegen schwer gelöst. Mit Chlorwasserstoffsäure gibt es eine kristallisierende, schwer lösliche Verbindung. Mit sehr wenig Natronlauge gibt es eine leicht kristallisierende Verbindung, die von mehr Alkali leicht gelöst wird. In Ammoniak gelöst, gibt das Xanthin mit Silbernitrat einen unlöslichen, gelatinösen Niederschlag von Xanthinsilber. Von heisser Salpetersäure wird dieser Niederschlag gelöst und es entsteht dabei eine verhältnismässig leicht lösliche, kristallisierende Doppelverbindung. Eine wässerige Xanthinlösung wird durch essigsaures Kupferoxyd beim Kochen gefällt. Bei gewöhnlicher Temperatur wird das Xanthin von Quecksilberchlorid und von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Bleiessig allein fällt es nicht.

Mit Salpetersäure in einer Porzellanschale zur Trockne abgedampft gibt das Xanthin einen gelben Rückstand, welcher bei Zusatz von Natronlauge erst rot und dann beim Erwärmen purpurrot gefärbt wird. Bringt man in Natronlauge in einer Porzellanschale etwas Chlorkalk, rührt um und trägt das Xanthin ein, so bildet sich um die Xanthinkörnehen ein erst dunkelgrüner, bald aber sich braunfärbender Hof, der dann wieder verschwindet (HOPPE-SEYLER). Wird Reaktionen das Xanthin in einer kleinen Schale auf dem Wasserbade mit Chlorwasser und einer Spur Salpetersäure erwärmt und eingetrocknet, so färbt sich der Rückstand, wenn er unter einer Glasglocke mit Ammoniakdämpfen in Berührung kommt, rot oder purpurviolett (Reaktion von Weidel). E. Fischer 3) führt die Weidelsche Reaktion in folgender Weise aus. Er kocht im Reagenzgläschen mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und ein wenig Kaliumchlorat, verdampft dann vorsichtig die Flüssigkeit und befeuchtet den trockenen Rückstand mit Ammoniak.

Guanin, 
$$C_5H_5N_5O = H_2N \cdot C - C - NH$$

$$\parallel \quad \parallel \quad \parallel \quad CH$$

$$N - C - N$$
(2 Amino-6-Oxypurin).

Das Guanin ist in zellreichen Organen, Leber, Milz, Pankreas, Hoden und im Lachssperma gefunden worden. Es findet sich ferner in den Muskeln (in sehr kleiner Menge), in Fischschuppen und in der Schwimmblase einiger Fische als irisierende Kristalle von Guaninkalk, im Retinaepithel von Fischen, in Guano und in Spinnenexkrementen, als Hauptbestandteil derselben, und endlich angeb-Vorkommen lich auch im Menschen- und Schweineharn. Unter pathologischen Verhältnissen hat man es im leukämischen Blute und bei der Guaningicht der Schweine in deren Muskeln, Gelenken und Bändern gefunden.

> Das Guanin ist ein farbloses, gewöhnlich amorphes Pulver, welches indessen aus seiner Lösung in konzentriertem Ammoniak bei der freiwilligen Verdunstung des letzteren in sehr kleinen Kristallen sieh ausscheiden kann. Unter Umständen kann es nach Horbaczewski auch in Drusen, die dem Kreatinin-

Eigenschaften.

Guanin.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30, S. 2236.

thnlich sehen, kristallisieren. In Wasser, Alkohol und Ather ist es Von Mineralsäuren wird es ziemlich leicht, von Alkalien leicht, von aber nur äusserst schwer gelöst. Nach Wulff<sup>1</sup>) lösen sich in 100 ccm noniaklösung von resp. 1, 3 und 5 p. c. NH<sub>3</sub> bezw. 9, 15 und 19 mg In heisser Ammoniaklösung ist die Löslichkeit relativ bedeutend Das salzsaure Salz kristallisiert leicht und ist, seines charakteristischen im polarisierten Lichte wegen, zur mikroskopischen Erkennung des on Kossel<sup>2</sup>) empfohlen worden. Das Sulfat enthält 2 Mol. Kristallbeim Erhitzen auf 120° C vollständig entweichen, und hierdurch und Reaktionen rch, dass das Guanin beim Zersetzen mit Chlorwasser Guanidin liefert, let es sich von dem 6-Amino-2-Oxypurin, welches als ein Oxydationss Adenins aufzufassen ist und möglicherweise als Produkt des chemiffwechsels vorkommt (E. FISCHER). Das 6-Amino-2-Oxypurinsulfat r 1 Mol. Kristallwasser, das bei 120° C nicht entweicht. Von Pikrinauch von Metaphosphorsäure werden selbst sehr verdünnte Guanin-Die Niederschläge können zur quantitativen Bestimmung be-Die Silberverbindung wird von siedender Salpetersäure sehr löst und beim Erkalten kristallisiert die Doppelverbindung leicht aus. ulpetersäureprobe verhält sich das Guanin wie das Xanthin, gibt aber i beim Erwärmen eine mehr blauviolette Farbe. Eine warme Lösung Verbindungen. turem Guanin gibt mit kalt gesättigter Lösung von Pikrinsäure einen dänzenden Nadeln bestehenden, gelben Niederschlag (CAPRANICA). Mit zentrierten Lösung von chromsaurem Kali gibt eine Guaninlösung eine sche, orangerote und mit einer konzentrierten Lösung von Ferrizyanne gelbbraune, kristallinische Fällung (CAPRANICA). Die Zusammenieser und anderer Guaninverbindungen ist von Kossel und Wulff<sup>3</sup>) diert worden. Das Guanin gibt nicht die WEIDELsche Reaktion.

$$\begin{array}{c|c} & HN - CO \\ & | & | \\ & | & C-NH \\ & | & | \\ & N - C - N \end{array}$$

in denselben Geweben wie das Xanthin gefunden worden. Besonders vorkommen kommt dasselbe im Sperma von Lachs und Karpfen vor. Das Hypo- des Hypo- xanthins. Indet sich auch im Knochenmark, in sehr geringer Menge im normalen d, wie es scheint, auch in der Milch. Im Blut und Harn Leukämischer nicht unbedeutender Menge gefunden worden.

Hypoxanthin bildet farblose, sehr kleine Kristallnadeln. Es löst sich kaltem Wasser; die Angaben über seine Löslichkeit darin sind aber

Leitschr. f. physiol. Chem. 17.

Dber die chem. Zusammensetz. der Zelle. Verh. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin Nr. 5 u. 6.

Leitschr. f. physiol. Chem. 17; CAPRANICA, ebenda 4.

einander widersprechend 1). In siedendem Wasser löst es sich leichter, in etwa 70-80 Teilen. In Alkohol löst es sich fast gar nicht, wird aber von Säuren und Alkalien gelöst. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure kristallisiert, ist aber weniger schwer löslich als die entsprechende Xanthinverbindung. verdünnten Alkalien und Ammoniak wird es leicht gelöst. Die Silberverbindung löst sich schwer in siedender Salpetersäure. Beim Erkalten scheidet sich ein aus zwei Hypoxanthinsilbernitratverbindungen bestehendes Gemenge von nicht konstanter Zusammensetzung aus. Behandelt man dieses Gemenge in der Wärme mit Ammoniak und überschüssigem Silbernitrat, so entsteht eine Hypoxanthinsilberverbindung, die nach dem Trocknen bei 120° C die konstante Zusammensetzung 2(C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>Ag<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O)H<sub>2</sub>O hat und zur quantitativen Bestimmung des Hypoxanthins sich eignet. Das Hypoxanthinpikrat ist schwerlöslich, bringt man aber eine siedende Lösung desselben mit einer neutralen oder nur schwach sauren Lösung von Silbernitrat zusammen, so wird das Hypoxanthin fast quantitativ ausgefällt als die Verbindung C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>AgN<sub>4</sub>O. C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>8</sub>OH. Das Hypoxanthin gibt mit Metaphosphorsäure keine schwerlösliche Verbindung. Mit Salpetersäure, wie das Xanthin behandelt, gibt das Hypoxanthin einen fast ungefärbten Rückstand, welcher von Alkali beim Erwärmen nicht rot wird. Gibt nicht die WEIDELsche Reaktion. Nach Einwirkung von Salzsäure und Zink ninmt eine Hypoxanthinlösung bei Zusatz von überschüssigem Alkali eine erst rubinrote und dann braunrote Farbe an (Kossel). Nach Fischer 9) tritt Rotfärbung schon in der sauren Lösung auf.

Adenip.

Riger

schaften

Kossel<sup>8</sup>) in der Pankreasdrüse gefunden. Es findet sich in allen kernhaltigen Zellen, kommt aber in grösster Menge im Sperma von Karpfen und in der Thymusdrüse vor. Es ist auch in leukämischem Harne gefunden worden (Stadthagen)<sup>4</sup>). In reichlichen Mengen kann man es aus Teeblättern gewinnen.

Das Adenin kristallisiert mit 3 Mol. Kristallwasser in langen Nadeln, die allmählich an der Luft, aber viel rascher beim Erwärmen undurchsichtig werden. Erwärmt man die Kristalle langsam in einer zur Lösung ungenügenden Menge Wasser, so werden sie bei + 53° C plötzlich getrübt — eine für das Adenin charakteristische Reaktion. Es löst sich in 1086 Teilen kalten Wassers, in warmem Wasser ist es viel leichter löslich. Es ist unlöslich in Äther aber etwas löslich in heissem Alkohol. In Säuren und Alkalien löst es sich leicht. Von Ammoniaklösung wird es leichter als Guanin aber schwerer

<sup>1)</sup> Vergl. E. FISCHER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 80.

<sup>2)</sup> Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, S. 252; E. FISCHER l. c.

<sup>3)</sup> Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 10 u. 12.

<sup>4)</sup> VIRCHOWS Arch. 109.

manthin gelöst. Die Silberverbindung des Adenins ist schwer löslich. r Salpetersäure und scheidet beim Erkalten ein kristallisierendes Geon Adeninsilbernitraten aus. Mit Pikrinsäure gibt das Adenin eine liche Verbindung, C5H5N5. C8H2(NO2)3OH, welche leichter als das thinpikrat sich ausscheidet und zur quantitativen Bestimmung des Eigenschaften des benutzt werden kann. Es gibt ebenfalls ein Adeninquecksilberpikrat. Adenins. phosphorsäure gibt das Adenin, wenn die Lösung nicht zu verdünnt im Überschuss der Säure löslichen Niederschlag. Das salzsaure Adenin Goldchlorid eine, teils in blattförmigen Aggregaten und teils in würfeloder prismatischen Kristallen, oft mit abgestumpften Ecken, sich ausle Doppelverbindung, die zur mikroskopischen Erkennung des Adenins ist. Der Salpetersäureprobe und der Weidelschen Probe gegenüber nich das Adenin wie das Hypoxanthin. Dasselbe gilt auch von dem a zu Salzsäure und Zink mit darauffolgendem Alkalizusatz.

s Prinzip für die Darstellung und den Nachweis der vier oben gen Nukleinbasen in Organen und Geweben ist nach Kossel und seinen folgendes: Die fein zerteilten Organe oder Gewebe werden 3-4 Stun-Schwefelsäure von etwa 5 p. m. gekocht. Die abfiltrierte Flüssigkeit Bleiessig vom Eiweiss befreit, das neue Filtrat mit Schwefelwasserstoff von neuem filtriert, konzentriert und nach Zusatz von überschüssigem ik mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Die Silberverbindungen (unter Zusatz von etwas Harnstoff, um Nitrierung zu verhindern) in ht zu grossen Menge siedender Salpetersäure von 1,1 sp. Gew. gelöst Lösung siedend heiss filtriert. Beim Erkalten bleibt das Xanthinsilber- und Nach-Lösung, während die Doppelverbindungen von Guanin, Hypoxanthin nin auskristallisieren. Aus dem Filtrate von diesen Verbindungen kann thinsilber mit Ammoniak ausgeschieden und aus dieser Verbindung das mit Schwefelwasserstoff frei gemacht werden. Die oben genannten ernitratverbindungen werden in Wasser mit Schwefelammonium in der zersetzt; das Schwefelsilber wird abfiltriert, das Filtrat konzentriert, mit ak übersättigt und auf dem Wasserbade damit digeriert. Das Guanin ıbei ungelöst zurück, während die zwei anderen Basen in Lösung über-Ein Teil des Guanins wird jedoch von dem Schwefelsilber zurück-und kann durch Auskochen desselben mit verdünnter Salzsäure und gendes Übersättigen des Filtrates mit Ammoniak gewonnen werden. kalten des obigen, von dem Guanin getrennten, adenin- und hypoxangen Filtrates, welches wenn nötig durch Verdunsten von Ammoniak sfreit wird, scheidet sich das Adenin aus, während das Hypoxanthin in bleibt. Nach BALKE 1) kann man auch mit Vorteil die Xanthinkörper fersalt und Hydroxylamin, wie oben erwähnt, ausscheiden und dann zu ren Trennung derselben gehen. Bei nicht vollständig gelungener Ab- Nachweis. g sämtlichen Eiweisses ist es sogar vorteilhafter, die Basen mit Kupfer-id Bisulfit als Kupferverbindungen auszufällen. Man kann hierbei nach 1 KRÜGER und Schittenhelm 1) für die Abscheidung und quantitative ung der Purinkörper in den Fäzes angegebenen Vorschriften verfahren Basen dann in die Silberverbindungen überführen.

Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

.

Quantita tive Restimmung.

Bestimm-

Zur Bestimmung der Gesamtmenge der Purinstoffe in tierischen Organen dient sonst das Verfahren von Burian und Hall (Zeitschr. für physiologische Chemie Bd. 38); die quantitative Bestimmung der verschiedenen Basen geschieht aber gewöhnlich in den Hauptzügen nach dem oben geschilderten Verfahren. Das Xanthin wird als Xanthinsilber gewogen. Die drei Silbernitratverbindungen werden mit Ammoniak unter Zusatz von Silbernitrat in die entsprechenden Silberverbindungen übergeführt und erst darauf lässt man Schwefelammonium auf die genau ausgewaschenen Silberverbindungen einwirken. Das Guanin wird als solches gewogen. Das adenin- und hypoxanthinhaltige, ammoniakalische Filtrat, welches nicht mit dem salzsauren Extrakte des Schwefelsilbers vermischt werden darf, neutralisiert man und setzt eine kalte konzentrierte Lösung von Natriumpikrat, bis die ganze Flüssigkeit sattgelb gefärbt ist, hinzu. Das Adeninpikrat wird sogleich abfiltriert, auf dem Filter mit Wasser gewaschen, bei über 100° C getrocknet und gewogen. Das hypoxanthinhaltige Filtrat wird siedend heiss mit Silbernitrat allmählich versetzt und nach dem Erkalten mit Silbernitrat auf vollständige Ausfällung geprüft. Das Hypoxanthinsilberpikrat wird ausgewaschen, bei 100° C getrocknet und gewogen. Über die Zusammensetzung der obigen Verbindungen vergl. oben S. 162 und 163. Diese Trennungsmethode des Adenins und Hypoxanthins setzt voraus, dass die Flüssigkeit keine Salzsäure enthält.

Wegen der nicht unbedeutenden Löslichkeit des Guanins in warmem Ammoniak kann die obige, allgemein geübte Trennungsmethode mit Ammoniak nicht zu genauen Resultaten führen. Nach Kossel und Wulff<sup>1</sup>) kann man deshalb das Guanin aus der hinreichend verdünnten Lösung mit überschüssiger Metaphosphorsäure ausfällen und den Stickstoffgehalt des ausgewaschenen Niederschlages nach Kjeldahl bestimmen. Aus dem Filtrate fällt man das Adenin und Hypoxanthin mit ammoniakalischer Silberlösung aus. Die Silberverbindungen zersetzt man mit sehr verdünnter Salzsäure und verfährt dann zur Trennung des Adenins von dem Hypoxanthin nach Bruhns (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14, S. 559 und 560). Bezüglich der Schwierigkeiten, mit welchen der Nachweis und die genaue Bestimmung der Purinkörper in Organextrakten verknüpft sind, vergl. man ferner die Arbeiten von His und Hagen (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bl. 30) und Burian und Hall (ebenda Bd. 38).

Ascoli und Kossel aus Hefenukleinsäure gewonnen; es ist später von Kossel und Steudel aus Thymusnukleinsäure und Heringstestikeln und von Levene aus Milz- und Pankreasnukleinsäure dargestellt worden. Die synthetische Darstellung desselben wurde zuerst von E. Fischer und Roeder ausgeführt<sup>2</sup>).

Urazil.

Das Urazil kristallisiert in rosettenförmig angeordneten Nadeln. Beim vorsichtigen Erhitzen sublimiert es zum Teil unzersetzt, entwickelt aber auch rote Dämpfe und zersetzt sich zum Teil. Es ist leicht löslich in heissem und schwer in kaltem Wasser, löst sich aber fast gar nicht in Alkohol und Äther.

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 17.

<sup>2)</sup> ASCOLI, Zeitschr, f. physiol. Chem. 31; Kossel u. Steudel ebenda 37; Levene ebenda 38 u. 39; Fischer u. Roeder, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 34.

oniak wird es leicht gelöst. Von Silbernitratlösung wird es erst nach m Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser gefällt. Der Niederschlag erschüssigem Ammoniak leicht löslich. Es gibt die Weidelsche (s. 160). Bezüglich der Darstellung des Urazils vergl. man Kosseldel (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 245).

Eigenschaften.

$$\begin{array}{c} \text{NH--CO} \\ \mid \quad \mid \\ \text{min, } C_5H_6N_9O_9 = \begin{array}{c} \text{CO} & \text{C.CH}_8, (5\text{-Methylurazil}). \text{ Dieser Stoff, welcher} \\ \mid \quad \mid \\ \text{NH--CH} \end{array}$$

von SCHMIEDEBERG aus Salmonukleinsäure dargestellten Nukleosin ist, wird aus Thymonukleinsäuren erhalten, ist aus Thymusnukleinsäuren Kossel und Neumann und dann von anderen Forschern, namentene, aus verschiedenen tierischen Nukleinsäuren dargestellt worden. ER und Roeder und neuerdings Gerngross<sup>1</sup>) haben es synthetisch t.

Thymio.

I Thymin kristallisiert in sternförmig oder dendritisch gruppierten kleinen oder (selten) in kurzen Nadeln (Gulewitsch)<sup>2</sup>). Beim Erhitzen subliIn kaltem Wasser ist es schwer, in heissem leicht und in Alkohol schwer löslich. Zu Silbernitratlösung und Ammoniak oder Barytwasser
sich wie Urazil. Von Phosphorwolframsäure, welche nicht das Urazil in das Thymin gefällt werden. Bromwasser wird entfärbt unter Bildung athymin. Zur Erkennung dient die Sublimierbarkeit, das Verhalten zu at und die Elementaranalyse.

Eigenschaften

tüglich der Darstellungsmethode vergl. man Kossel und Neumann d. W. Jones (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29, S. 461).

BEL und NEUMANN aus Thymusnukleinsäure, darauf von Kossel und aus Störsperma, Heringstestikeln und Hefenukleinsäure, ferner von aus Milz- und vielen anderen tierischen Nukleinsäuren, von INOUYE AKE 3) aus Darmnukleinsäure und endlich auch von Wheeler und aus Tritikonukleinsäure dargestellt worden. Wheeler und Johnson 4) auch synthetisch dargestellt.

b freie Base ist schwerlöslich in Wasser und kristallisiert in dünnen Eglänzenden Blättchen. Die Platinchloriddoppelverbindung, das eben-

SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; Kossel u. Neumann, Ber. d. Gesellsch. 28 u. 27; Fischer u. Roeder ebenda 34; Gerngross ebenda 38. Zeitschr. f. physiol. Chem. 27.

Bezüglich der zitierten Arbeiten vergl. man Fussnote 1, S. 152. Amer. chem. Journ. 29; vergl. im übrigen Fussnote 1, S. 152. falls kristallisierende Pikrat, das Nitrat und die zwei Sulfate sind für die Erkennung des Zytosins von Bedeutung. Die Base wird von Phosphorwolframsäure und von Silbernitrat (mit überschüssigem Baryumhydroxyd) gefällt, was zum Nachweis derselben von Bedeutung ist (Kutscher). Das Zytosin gibt wie das Urazil mit Chlorwasser und Ammoniak die Murexidreaktion. Bezüglich der Darstellung vergl. man Kossel und Steudel (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 37 und 38) und Kutscher (ebenda Bd. 38).

Die Purin- und Pyrimidinstoffe stehen sowohl chemisch wie physiologisch in enger Beziehung zueinander, und aus dem Grunde hat man wiederholt die Frage aufgeworfen, ob nicht die Pyrimidinkörper, wenigstens zum Teil, als Laborationsprodukte aus den Purinbasen durch Säurewirkung entstehen. Sämtliche zur Entscheidung dieser Frage bisher ausgeführten Versuche widersprechen indessen einer solchen Annahme.

Mineralstoffe. Die in Zellen von höheren Pflanzen und von Tieren regelmässig gefundenen Mineralstoffe sind Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Eisen, Phosphorsäure, Chlor und vielleicht auch Jod (Justus). Hierzu kommen in einzelnen Zellen oder Organen auch Mangan, Kieselsäure, Arsen, Baryum und Lithium 1). Es ist hauptsächlich das Verdienst Liebigs, den Nachweis geführt zu haben, dass die Mineralstoffe für die normale Zusammensetzung der Organe und Gewebe wie auch für den normalen Verlauf der Lebensvorgänge ebenso notwendig wie die organischen Körperbestandteile sind. Diese Bedeutung der Mineralbestandteile erhellt schon daraus, dass es kein tierisches Gewebe und keine tierische Flüssigkeit gibt, in welchen nicht Mineralstoffe enthalten sind, und ferner daraus, dass gewisse Gewebe und Gewebselemente regelmässig vorwiegend gewisse und nicht andere Mineralstoffe enthalten. Diese Verteilung ist bezüglich der Alkaliverbindungen im allgemeinen derart, dass die Natriumverbindungen vorzugsweise in den Säften, die Kaliumverbindungen dagegen hauptsächlich in den Formelementen vorkommen. Dementsprechend enthält die Zelle in der Regel Kalium, hauptsächlich als Phosphat, während sie weniger reich an Natrium- und Chlorverbindungen ist. Von dieser Regel gibt es jedoch mehrere Ausnahmen, und es ist bemerkenswert, dass man (Beebe) in bösartigen Geschwülsten mehr, bisweilen bedeutend mehr Natrium als Kalium gefunden hat 2).

Die Notwendigkeit des Kaliums für das Leben und die Entwickelung der Zelle geht aus mehreren Beobachtungen hervor. Ein sehr lehrreiches und interessantes Beispiel dieser Wirkung hat Loeb<sup>3</sup>) in seinen Untersuchungen über die parthenogenetische Entwickelung der Eier von dem Meeresanneliden Chaeto-

Mineralstoffe.

<sup>1)</sup> Justus Viechows Arch. 170 u. 176. Bezüglich des Arsens vergl. man die Arbeiten von Gautier, Compt. rend. 129, 130, 131, 139; Bertrand ebenda 134; Segale, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; Kunkel ebenda 44. Hinsichtlich des Baryums s. Schulze u. Thierfelder, Sitzber. d. Gesellsch. naturforsch. Freunde 1905, Nr. 1 (Separat) und bezüglich des Lithiums E. Herrmann, Pflügers Arch. 109.

<sup>2)</sup> BEEBE, Amer. Journ. of Physiol. 11 u. 12.

<sup>3)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 3, 4; PFLOGERS Arch. 87.

pterus geliefert. Die durch Sperma nicht befruchteten Eier können im Seewasser Kallum. allein nur bis zum Acht- oder Sechzehnzellenstadium sich furchen; nach kurzdauernder Einwirkung eines mit etwas KCl versetzten Seewassers können sie aber bis zu Trichophoralarven sich entwickeln. Der Umstand, dass das KCl hierbei nicht durch andere Chloride, wohl aber durch andere Kaliumsalze ersetzt werden kann, zeigt ferner, dass es hier um eine bestimmte Wirkung der Kaliumionen sich handelt.

Die Verteilung des Kaliums in Zellen und verschiedenen Geweben scheint übrigens nach Macallum 1) eine eigenartige und wesentlich verschiedene zu sein. Nach ihm soll also das Kalium im Zellkern und im Kopf der Spermatozoen wie auch in Nervenzellen und dem Achsenzylinder fehlen, während es dagegen in der Markscheide vorkommt und besonders in der Nähe der RANVIERschen Einschnürungen angehäuft ist. Auch in Muskelröhren und sezernierenden Drüsenzellen kommt eine eigenartige Verteilung des Kaliums vor.

Die Bedeutung der Phosphorsäure ist allerdings nicht klar; die Annahme liegt aber nahe zur Hand, dass diese Säure bei der Entstehung des Lezithins und Nukleins sich beteiligt und dadurch indirekt die von dem Zellkerne abhängigen Vorgänge des Wachstums und der Teilung der Zellen ermöglicht. Phosphor-Durch Züchtungsversuche an der Alge Spirogyra hat Loew?) in der Tat gezeigt, dass nur bei Zufuhr von Phosphaten (in seinen Versuchen Kaliumphosphat) Ernährung des Zellkernes und damit Wachstum und Teilung der Zellen ermöglicht werden. Ohne Phosphatzufuhr können die Zellen von Spirogyren zwar längere Zeit leben und sowohl Stärke als Eiweiss produzieren, doch leidet dabei Wachstum und Vermehrung.

Da man sowohl Phosphorsäure wie Eisen aus Nukleinsubstanzen erhält, dürften wohl diese Stoffe, wenigstens relativ, am reichlichsten in den Kernen vorkommen. Über die Verteilung der Mineralstoffe auf Protoplasma und Kern lässt sich jedoch gegenwärtig nichts Sicheres aussagen und dasselbe gilt von der Bindungsweise der Mineralstoffe in den Zellen. Durch das Einäschern erhält man nämlich nicht nur ein Gemenge der Mineralstoffe des Kernes und des Protoplasmas, sondern es werden, was übrigens für tierische Säfte und Gewebe überhaupt gilt, die ursprünglichen Verhältnisse hierdurch wesentlich geändert, durch das Die Verbindungen zwischen Kolloiden und Mineralsubstanzen werden aufgehoben, Einlachern. Kohlensäure entweicht, Schwefelsäure und Phosphorsäure können aus organischen Stoffen entstehen. Für das Studium der Mineralbestandteile, deren Bindungs- und Wirkungsweise in den Säften und Geweben ist also die gewöhnliche chemische Analyse nicht ausreichend, sondern man muss auch die physikalischchemischen Methoden hier zu Hilfe nehmen.

Aus den nach solchen Methoden bisher ausgeführten Untersuchungen kann man, abgesehen von der Bedeutung der Mineralstoffe für die osmotische

<sup>1)</sup> Journ, of Physiol, 32.

<sup>2)</sup> Biologisches Zentralbl. 11, S. 269.

Gifte und Ionenwirkungen.

Spannung in Zellen und Geweben, schon jetzt den Schluss ziehen, dass es bei der Beteiligung der Mineralstoffe an dem Zellenleben wesentlich um Ionenwirkungen sich handelt. Ein Beispiel hierfür liefert die in dem nächsten Kapitel zu besprechende Permeabilität der Blutkörperchen und anderer Zellen für neutrale Alkalisalze unter Austausch von Ionen. Ein anderes liefern die Untersuchungen über Giftwirkungen von Kupfersalzen (MAILLARD) und Quecksilbersalzen, Säuren und Laugen (PAUL und KRÖNIG 1). Aus diesen Untersuchungen folgt nämlich, dass die Giftigkeit von dem Grade der Dissoziation abhängig ist und dass es also nicht auf den Gesamtgehalt der Lösungen an z. B. Kupferoder Quecksilbersalz, sondern auf den Gehalt an Kupfer- oder Quecksilberionen ankommt,

Wichtige und bedeutungsvolle Untersuchungen, die man allgemein als schöne und lehrreiche Beispiele von der Bedeutung der Ionen für das Zellenleben ansieht, hat namentlich LOEB (und Mitarbeiter) ausgeführt 2). Der Umfang dieses Buches gestattet allerdings nicht ein ausführlicheres Eingehen auf diese wichtigen Arbeiten, es dürfte aber angemessen sein, wenigstens ein Beispiel anzuführen. Die Entwickelung der Eier des Fisches Fundulus kann in einer 5/8 Normal NaCl-Lösung lange verhindert werden. Durch Zusatz von CaSO. wird diese hemmende Wirkung aufgehoben und die Entwickelung findet statt. Wie das Sulfat wirken auch andere Kalziumsalze, nicht aber ein Alkalisulfat, z. B. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, oder andere neutrale Alkalisalze, und das wirksame muss also das Entgittendo Kalzium-Ion sein. Wie das Kalzium wirken auch kleine Mengen anderer zweiwertigen Kationen, auch dreiwertiger Ionen, während dagegen Salze einwertiger Kationen nicht entgiftend wirken. Dass es hier nicht um die Aufnahme für die Entwickelung notwendiger Salze, sondern um antagonistische Salzwirkungen sich handelt, geht daraus hervor, dass die frisch befruchteten Funduluseier in destilliertem Wasser ebenso wie im Seewasser sich entwickeln. In einer reinen Kochsalzlösung (von der Konzentration dieses Salzes im Seewasser) sterben sie datische Salz-gegen rasch ab; setzt man aber der Kochsalzlösung eine kleine Menge Zinksulfat zu, so sind die Eier noch imstande einen Embryo zu bilden. Das Kochsalz kann aber auch umgekehrt die giftige Wirkung des Zinksalzes aufheben. Giftig wirkt nach LOEB überhaupt jede Lösung, welche nur einen Elektrolyten enthält, und diese Giftwirkung kann durch einen anderen oder in gewissen Fällen durch zwei andere Elektrolyten aufgehoben werden. Wie die Salze hierbei wirken ist noch unklar; nach LOEB 3) kommt die antagonistische Wirkung zweier Salze möglicherweise dadurch zustande, dass wenn sie beide zugleich in Lösung sind die Diffusion in das Ei langsamer erfolgt als wenn jedes allein in Lösung ist.

Antagoniswirkungen,

lonenwir-

<sup>1)</sup> MAILLARD, Journ. de Physiol. et Path. I.; PAUL u. KRÖNIG, Zeitschr. f. physikal. Chem. 12 und Zeitschr, f. Hygiene 25,

<sup>2)</sup> LOEW, Amer. Journ. of Physiol. 3, 4 u. 6; PFLUGERS Arch. 80, 87, 88 u. 93 (mit GIES 97, 101 u. 107 and Univers. of California Publications, Physiol. 1 and 2. Vergl, auch WOLFG. OSTWALD, PFLCGERS Arch. 106.

<sup>3)</sup> PFLÜGERS Arch. 107.

lie Wertigkeit der Ionen für die Mengen, in welchen bestimmte Ionen · entgiftend wirken, entscheidend ist, ist eine strittige Frage 1).

Hauptmasse der Zellen besteht aus Kolloiden, und da das normale ren der Zelle an eine bestimmte physikalische Beschaffenheit des as gebunden ist, liegt es nahe zur Hand, die Wirkungen der Ionen ng zu den Zustandsänderungen der Kolloide zu bringen. Die Kolen durch Elektrolyte gefällt werden, und es handelt sich hierbei allem nach um Ionenwirkungen. Negativ geladene Kolloide werden nach n Kationen, positive durch Anionen gefällt. Durch den Antagonismus Kolloide rirkungen in einer aus mehreren Salzen zusammengesetzten Lösung wirkunger eine physiologisch äquilibrierte, für das normale Funktionieren geeignete ng entstehen (LOEB und GIES). Änderungen in der einen oder antung müssen dementsprechend auch Zustandsänderungen der Kolloide anwirkungen herbeiführen. Die Wirkungsweise der Ionen in diesen ) auch die Natur der Kolloide und die Ursachen ihrer Zustandsändeid indessen sehr verwickelte Fragen, die noch ihrer Lösung harren?).

ergl. Fusenoten 1 u. 2, S. 168 und die Arbeiten von MATHEWS Amer. Journ. of und 12.

ARDY, Journ. of Physiol. 24 und Zeitschr. f. physikal. Chem. 88. Vergl. ferner pr Kolloide HÖBER, "Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe", Leipzig I. HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den mediz. Wissenschaften und die Literaturangaben bei H. ARON, Biochem. Zentralbl. 8, S. 505 u. 4, S. 557.

## Sechstes Kapitel.

# Das Blut.

Das Blut ist in gewisser Hinsicht als ein flüssiges Gewebe zu betrachten Hauptbestandtelle des Blutes. eine ungeheuere Menge von festen Partikelchen, die roten und farblosen Blutkörperchen (und die Blutplättchen) suspendiert sind. Im Blute findet man auch Schollen verschiedener Art, die als Umwandlungsprodukte der Formelemente anzusehen sind 1).

Ausserhalb des Organismus gerinnt das Blut bekanntlich rascher oder langsamer, im allgemeinen aber binnen einigen Minuten nach dem Aderlasse. Alle Blutarten gerinnen nicht mit derselben Geschwindigkeit. Die einen gerinnen rascher, die anderen langsamer. Bei den Wirbeltieren mit gekernten Blutkörperchen (Vögeln, Reptilien, Batrachiern und Fischen) gerinnt das Blut, wie Delezenne gezeigt hat, äusserst langsam, wenn man es unter sorgfältiger Vermeidung der Berührung mit den Geweben auffängt. Bei Berührung mit den Geweben oder mit Gewebsextrakten gerinnt es dagegen nach wenigen Minuten. Das Blut mit kernlosen Blutkörperchen (von Säugetieren) gerinnt im allgemeinen sehr rasch. Doch kann auch hier die Gerinnung durch sorgfältige Vermeidung jeder Berührung mit den Geweben etwas verzögert werden (Spangaro, Arthus<sup>2</sup>). Unter den bisher näher untersuchten Blutarten von Säugetieren gerinnt das Pferdeblut am langsamsten. Durch rasches Abkühlen kann die Gerinnung mehr oder weniger verzögert werden, und wenn man Pferdeblut direkt aus der Ader in einen nicht zu weiten, stark abgekühlten Glaszylinder einströmen und dann bei etwa 0° C abgekühlt stehen lässt, kann das Blut mehrere Tage flüssig Es trennt sich dabei allmählich in eine obere, bernsteingelbe, aus Plasma, und eine untere rote, aus Blutkörperchen mit nur wenig Plasma bestehende Schicht. Zwischen beiden sieht man eine weisslich graue Schicht, welche aus weissen Blutkörperchen besteht.

Gerinnung des Blutes.

<sup>1)</sup> Vergl LATSCHENBERGER, Wien, Sitzungsber. 105.

<sup>2)</sup> DELEZENNE, Compt. rend. Soc. de Biol. 49; SPANGARO, Arch. ital. de Biol. 32-AETHUS, Journ. d. Physiol. et Pathol. 4.

Das so gewonnene Plasma ist nach dem Filtrieren eine klare, bernsteingelbe, gegen Lackmus alkalische Flüssigkeit, welche bei etwa 00 C längere Zeit flüssig gehalten werden kann, bei Zimmertemperatur aber bald gerinnt.

Die Gerinnung des Blutes kann auch in anderer Weise verhindert werden. Nach Injektion von Pepton- oder richtiger Albumoselösung in die Blutmasse (an lebenden Hunden) gerinnt das Blut nach dem Aderlasse nicht (FANO, SCHMIDT-MÜLHEIM 1). Das aus solchem Blute durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wird Peptonplasma genannt. Wie die Fibrinalbumosen wirken nach ARTHUS und HUBER2) beim Hunde auch die Kaseosen und Gelatosen. In analoger Weise wirkt auch das Aalserum und einige lymphtreibende Organextrakte (vgl. Kap. 7). Auch durch Injektion in den Blutstrom von einer Infusion auf die Verhinderte Mundteile des offizinellen Blutegels oder von einer Lösung der wirksamen Substanz einer solchen Infusion, des Hirudins (FRANZ), wird die Gerinnung des Blutes warmblütiger Tiere verhindert (HAYCRAFT) 3). Lässt man das Blut direkt aus der Ader in Neutralsalzlösung, z. B. in eine gesättigte Magnesiumsulfatlösung (1 Vol. Salzlösung und 3 Vol. Blut), unter Umrühren einfliessen, so erhält man ein Blut-Salzgemenge, welches tagelang ungeronnen bleibt. Die Blutkörperchen, welche infolge ihrer Elastizität sonst leicht durch die Poren eines Papierfiltrums hindurchschlüpfen, werden durch das Salz mehr fest und steif, so dass sie leicht abfiltriert werden können. Das so gewonnene, nicht spontan gerinnende Plasma wird "Salzplasma" genannt

Eine besonders gute Methode zur Verhinderung der Gerinnung des Blutes besteht darin, dass man nach dem Verfahren von ARTHUS und PAGES 4) das Blut in so viel einer verdünnten Kaliumoxalatlösung auffängt, dass das Gemenge 0,1 p. c. Oxalat enthält. Die löslichen Kalksalze des Blutes werden von dem Oxalate gefällt und hierdurch verliert das Blut seine Gerinnungsfähigkeit, Kalksalzo Andererseits können aber auch die Chloride von Kalzium, Baryum und Strontium, wie HORNE b) fand, wenn sie in grösserer Menge, bis zu 2-3 p. c., vorhanden sind, die Gerinnung mehrere Tage verhindern. Zur Gewinnung eines nicht gerinnenden Blutplasmas eignet sich nach ARTHUS 6) ganz besonders das Auffangen

des Blutes in Fluornatriumlösung, bis zu einem Gehalte von 0,3 p. c. NaFl. Bei der Gerinnung scheidet sich in dem vorher flüssigen Blute ein unlöslicher oder sehr schwer löslicher Eiweissstoff, das Fibrin, aus. Wenn diese Ausscheidung in der Ruhe geschieht, gerinnt das Blut zu einer festen Masse, welche, wenn sie am oberen Rande von der Wandung des Gefässes vorsichtig getrennt wird, allmählich unter Auspressung von einer klaren, gewöhnlich gelb-

Fibrin.

<sup>1)</sup> FANO, Arch, f. (Anat. u.) Physiol, 1881; SCHMIDT-MÜLHEIM, ebenda 1880.

<sup>2)</sup> Arch. de physiol, (5) S.

<sup>3)</sup> HAYCRAFT, Proc. physiol. Soc. 1884, S. 13 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 18; FRANZ, Arch, f. exp. Path. u. Pharm. 49.

<sup>4)</sup> Archives de Physiol. (5) 2 und Compt, rend, 112.

<sup>5)</sup> Journ, of Physiol. 19.

<sup>6)</sup> Journ, de Physiol, et Pathol, 3 u. 4.

gefärbten Flüssigkeit, dem Blutserum, sich zusammenzieht. Das feste Gerinnsel, welches die Blutkörperchen einschliesst, nennt man Blutkuchen (Placenta Sanguinis). Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich das Fibrin als elastische Fasern oder faserige Massen ab, und das von ihnen getrennte defibrinierte Blut, bisweilen auch Cruor 1) genannt, besteht aus Blutkörperchen und Blutserum. Das defibrinierte Blut besteht also aus Blutkörperchen und Serum, das ungeronnene Blut dagegen aus Blutkörperchen und Blutplasma. Der wesentlichste chemische Unterschied zwischen Blutserum und Blutplasma liegt darin, dass in dem Blutserum die im Blutplasma vorkommende Muttersubstanz des Fibrins - das Fibrinogen - nicht oder nur spurenweise vorkommt, während das Serum verhältnismässig reich an einem anderen Stoffe, dem Fibrinfermente (vergl. S. 176), ist.

Cruor.

Blutserum

# I. Blutplasma und Blutserum.

## Das Blutplasma.

Bei der Gerinnung des Blutes findet in dem Plasma eine chemische Um-Ein Teil von dem Eiweisse desselben scheidet sich als unlöslicher Die Eiweissstoffe des Plasmas müssen also in erster Linie besprochen werden, und diese Eiweissstoffe sind - in so weit als sie bisher näher studiert worden sind — Fibrinogen, Nukleoproteid, Serumglobuline und Serumalbumine.

Eiweissstoffe des Blutplasmas

Das Fibrinogen kommt in Blutplasma, Chylus, Lymphe, einigen Transund Exsudaten, ferner im Knochenmark (S. MÜLLER) und vielleicht auch in anderen lymphoiden Organen vor. Die Bildungsstätten des Fibrinogens sind nach Mathews die Leukozyten, namentlich des Darmes, nach Müller das Knochenmark und wahrscheinlich andere lymphoide Organe, wie Milz und Lymph-Fibrinegen, drüsen, und nach Doyon und Nolf die Leber. Für die Annahme, dass die Darmwand eine Bildungsstätte des Fibrinogens sei, eine Ansicht, die schon Dastre ausgesprochen hat, sprechen ausser den direkten Untersuchungen von MATHEWS auch die alten, mehrfach bestätigten Angaben, dass das Blut der Mesenterialvenen reicher an Fibrinogen als das arterielle Blut ist. Für eine Fibrinogenbildung im Knochenmark spricht das von MÜLLER nachgewiesene Vorkommen des Fibrinogens in diesem Organe und die Vermehrung desselben sowohl in Blut wie in Knochenmark bei mit gewissen Bakterien, namentlich Eiterstaphylokokken immunisierten Tieren. Eine Beteiligung der Leber an der Fibrinogenbildung wird dadurch wahrscheinlich, dass die Menge des Fibrinogens im Blute

atlitten

<sup>1)</sup> Der Name Cruor wird jedoch in verschiedenem Sinne gebraucht, Man versteht darunter bisweilen nur das zu einer roten Masse fest geronnene Blut, in anderen Fällen dagegen den Blutkuchen, nach der Abtrennung des Serums, und endlich biswellen auch den aus defibriniertem Blute durch Zentrifugieren gewonnenen oder nach einigem Stehen auftretenden, aus roten Blutkörperchen bestehenden Bodensatz.

rexstirpation stark abnimmt (Nolf) und dass dieser Eiweissstoff bei ergiftung sogar im Blute fehlen kann (CORIN und ANSIAUX, JACOBY, forel und Kareff) 1).

Fibrinogen hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterich aber von anderen Globulinen durch Folgendes. In feuchtem Zu-Ilt es weisse, zu einer zähen, elastischen Masse oder Klümpchen leicht nmenballende, in verdünnter Kochsalzlösung lösliche Flöckchen dar. ng in NaCl von 5-10 p. c. koaguliert beim Erwärmen auf + 52 und die kochsalzarme, äusserst schwach alkalische oder fast neutrale erinnt bei + 56° C oder ganz derselben Temperatur, bei welcher das a selbst gerinnt. Fibrinogenlösungen werden von einem gleichen Vosättigter Kochsalzlösung gefällt, und von NaCl in Substanz im Überconnen sie ganz vollständig gefällt werden (Unterschied von Serum-

Eine, mit möglichst wenig Alkali bereitete salzfreie Lösung von n gibt mit CaCl, einen bald unlöslich werdenden kalkhaltigen Nieder-Bei Gegenwart von NaCl oder bei Zusatz von überschüssigem CaCl<sub>2 schaften des</sub> Niederschlag nicht auf<sup>2</sup>). Von konzentrierter Fluornatriumlösung in Fibrinogens er Menge kann eine neutrale Fibrinogenlösung gefällt werden. Fibrinogene hiedenen Blutarten verhalten sich hierbei etwas verschieden. Die Fällung eblutfibrinogens löst sich nach Huiskamp 3) in NaCl-Lösung von 3-5 p.c. i Zimmertemperatur, dagegen bei 40-45° C. Sie löst sich ferner in ık von 0,05 p. c., und nach Zusatz von 3-5 p. c. NaCl kann diese neutralisiert werden. Das so nach Huiskamp dargestellte Fibrinogen typischen Eigenschaften bewahrt. Von dem Myosin, welches bei etwa Temperatur wie das Fibrinogen gerinnt, wie auch von anderen Eiweissnterscheidet sich das letztere durch die Eigenschaft unter gewissen Vera in Faserstoff übergehen zu können. Das Fibrinogen wirkt zersetzend roperoxyd. Durch Ausfällung mit Wasser oder mit verdünnter Säure pald unlöslich. Die sp. Drehung ist nach MITTELBACH ) für Fibrinogen deblut:  $(a)D = -52.5^{\circ}$ .

is dem Salzplasma oder Oxalatplasma kann das Fibrinogen leicht durch ng mit dem gleichen Volumen gesättigter NaCl-Lösung abgeschieden Zur weiteren Reinigung wird der Niederschlag ausgepresst, in Kochg von etwa 8 p. c. aufgelöst, das Filtrat mit gesättigter Kochsalzlösung i gefällt und, nachdem auf diese Weise dreimal mit NaCl-Lösung gefällt

Chem. 28 verwiesen.

Zeitschr. f. physiol, Chem. 19.

P. TH. MÜLLER, HOFMEISTERS Beiträge 6; MATHEWS Amer. Journ. of Physiol. 8; 11. Acad. Roy. Belg. 1905 u. Arch. intern. de Physiol. 8, 1905; CORIN u. ANSIAUX, hresber. 24; JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 80; DOYEN, MOREL u. KAREFF, ind. 140; DOYON, MOREL u. PÉJU, Compt. rend. soc. biolog. 58.

<sup>¡</sup>Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 und CRAMER, ebenda 28. HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 (u. 46). Bezüglich des Fibrinogens wird n auf die Aufsätze von HAMMARSTEN in PFLÜGERS Arch. 19 u. 22 und Zeitschr.

Fibrinogens.

worden ist, die zuletzt erhaltene, zwischen Papier ausgepresste Fällung in Wasser fein zerteilt. Das Fibrinogen löst sich dann mit Hilfe der in dem Nieder-Darstellung schlage eingeschlossenen kleinen Kochsalzmenge, und die Lösung kann durch Dialyse gegen äusserst schwach alkalisches Wasser salzfrei gewonnen werden. Durch Ausfällung mit dem doppelten Volumen gesättigter Fluornatriumlösung, Auflösen in Wasser mit 0,05 p. c. Ammoniak, Neutralisation der mit NaCl versetzten Lösung und Wiederholung dieses Verfahrens kann das Fibrinogen fast vollständig von dem später zu erwähnenden Fibringlobulin befreit werden (Huts-KAMP). Nach REYE 1) kann man auch das Fibrinogen durch fraktionierte Fällung des Plasmas mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung darstellen. Über die Reinheit des so gewonnenen Fibrinogens liegt jedoch noch keine hinreichend grosse Erfahrung vor. Aus Transsudaten erhält man gewöhnlich ein von Lezithin stark verunreinigtes Fibrinogen, welches ohne Zersetzung kaum rein zu gewinnen ist. Die Methoden zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Fibrinogens in einer Flüssigkeit gründeten sich früher auf der Eigenschaft desselben bei Zusatz von ein wenig Blut, von Serum oder Fibrinferment Faserstoff zu liefern. Zur quantitativen Bestimmung hat REYE später die fraktionierte Fällung mit Ammonjumsulfat vorgeschlagen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist noch nicht hinreichend geprüft worden:

Dem Fibrinogen schliesst sich das Umwandlungsprodukt desselben, das Fibrin, nahe an.

Fibrin.

Fibrin oder Faserstoff nennt man denjenigen Eiweissstoff, welcher bei der sogenannten spontanen Gerinnung von Blut, Lymphe und Transsudaten wie auch bei der Gerinnung einer Fibrinogenlösung nach Zusatz von Serum oder Fibrinferment (vergl, unten) sich ausscheidet.

Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich der Faserstoff als elastische, faserige Massen aus. Das Fibrin des Blutkuchens kann dagegen leicht zu kleinen, weniger elastischen und nicht besonders faserigen Klümpchen zerrührt werden. Der typische, faserige und elastische, nach dem Auswaschen weisse Faserstoff steht bezüglich seiner Löslichkeit den koagulierten Eiweissstoffen nahe. In Wasser, Alkohol oder Äther ist er unlöslich. In Salzsäure von 1 p. m., wie auch in Kali- resp. Natronlauge von 1 p. m., quillt er stark zu einer gallertähnlichen Masse auf, die bei Zimmertemperatur erst nach mehreren Tagen, bei Körpertemperatur zwar leichter, aber jedenfalls auch nur langsam sich löst. Von verdünnten Neutralsalzlösungen kann der Faserstoff nach längerer Zeit bei Zimmertemperatur, bei 40° C viel leichter, gelöst werden und die Lösung findet, wie ARTHUS und HUBERT und auch DASTRE 2) gezeigt haben, ohne Mitwirkung von Mikroorganismen statt. Dagegen ist hierbei eine Wirkung von proteolytischen, von dem Fibrin mit niedergerissenen oder von eingeschlossenen Leukozyten herrührenden Enzymen (Rulot 3) anzunehmen. Bei der Lösung des Fibrins von Neutralsalz entstehen nach Green und Dastre 1)

Eigen-schaftendes Fibrius.

<sup>1)</sup> W. REYE, Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens, Inaug.-Dissert. Strassburg 1898.

<sup>2)</sup> ARTHUS u. HUBERT, Arch. de physiol. (5) 5; DASTRE, ebenda (5) 7.

<sup>3)</sup> Arch. intern. de Physiol. 1.

<sup>4)</sup> GREEN, Journal of Physiol. 8; DASTRE 1, c.

zwei Globuline, bei der Lösung von leukozytenhaltigem Fibrin nach Rulor auch Albumosen (und Peptone). Das Fibrin zerlegt wie das Fibrinogen, infolge Verunreinigung mit Katalase, Hydroperoxyd, büsst aber diese Fähigkeit durch Erhitzen oder durch Einwirkung von Alkohol ein.

Das oben von der Löslichkeit des Faserstoffes Gesagte bezieht sich nur auf das typische, aus dem arteriellen Blute von Rindern oder Menschen durch Schlagen gewonnene, erst mit Wasser, dann mit Kochsalzlösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschene Fibrin. Das Blut verschiedener Tierarten liefert einen Faserstoff von etwas abweichenden Eigenschaften, und nach FERMI1) löst sich also beispielsweise das Schweinefibrin in Salzsäure von 5 p. m. viel leichter als Rinderfibrin. Fibrine von ungleicher Reinheit oder von Blut aus verschiedenen Gefässbezirken stammend, können auch eine etwas ungleiche Löslichkeit zeigen.

Fibrin.

Das durch Schlagen des Blutes gewonnene, wie oben gereinigte Fibrin ist stets von eingeschlossenen entfärbten roten Blutkörperchen oder Resten davon und von lymphoiden Zellen verunreinigt. Rein wird es nur aus filtriertem Plasma oder filtrierten Transsudaten gewonnen. Zur Reindarstellung wie auch Darstellung zur quantitativen Bestimmung des Fibrins werden die spontan gerinnenden Flüssigkeiten direkt, die nicht spontan gerinnenden erst nach Zusatz von Blutserum oder Fibrinfermentlösung mit einem Fischbeinstabe stark geschlagen, die ausgeschiedenen Gerinnsel erst mit Wasser, dann mit einer 5 prozentigen Kochsalzlösung, darauf wieder mit Wasser gewaschen und zuletzt mit Alkohol und Äther extrahiert. Lässt man das Fibrin mit dem Blute, in welchem es entstanden ist, einige Zeit in Berührung, so wird es nach Dastre 2) zum Teil gelöst (Fibrinolyse). Für eine genaue quantitative Bestimmung des Fibrins ist die Vermeidung dieser Fibrinolyse von Wichtigkeit (DASTRE). Die bei der Fibrinolyse wirksamen Blutbestandteile sind noch nicht näher bekannt, sind aber zweifelsohne enzymatischer Natur. Es ist bemerkenswert, dass eine starke Fibrinolyse im Blute bei akuter Phosphorvergiftung (JACOBY u. a.), nach Exstirpation der Leber (Nolf) und auch wenn die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Albumoseneinspritzung in vivo aufgehoben worden ist (Nolf, Rulot3) auftreten kann.

Eine reine Fibrinogenlösung kann bei Zimmertemperatur bis zu beginnender Fäulnis aufbewahrt werden, ohne die Spur einer Faserstoffgerinnung zu zeigen. Wird dagegen in eine solche Lösung ein mit Wasser ausgewaschenes Fibringerinnsel eingetragen oder setzt man ihr ein wenig Blutserum zu, so gerinnt sie bald und kann einen ganz typischen Faserstoff liefern. Zur Umsetzung des Fibrinogens in Fibrin ist also die Gegenwart eines anderen, in den Gerinnung. Blutgerinnseln und im Serum enthaltenen Stoffes erforderlich. Dieser Stoff, dessen Bedeutung für die Faserstoffgerinnung zuerst von Buchanan 4) beobachtet

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biolog. 28.

<sup>2)</sup> Archives de Physiol. (5) 5 u. 6.

<sup>3)</sup> JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; Nolf, Arch. intern. de Physiol. 3, 1905; RULOT 1. c.

<sup>4)</sup> London med. Gazette 1845, S. 617. Zit. nach GAMGEE, Journal of Physiol. 1879.

wurde, ist später von ALEX SCHMIDT 1), welcher ihn von neuem entdeckte, als

Thrombin und Prothrombin.

"Fibrinferment" oder Thrombin bezeichnet worden. Die Natur dieses enzymartigen Stoffes hat man noch nicht sicher ermitteln können. Während mehrere, besonders englische Forscher das Fibrinferment als ein Globulin auffassten, soll es dagegen nach den Untersuchungen von Pekelharing u. a. ein Nukleoproteid sein, welches nach Huiskamp<sup>2</sup>) in der Thymusdrüse teils als Nukleohiston und teils in anderer Form vorkommt. Das Fibrinferment entsteht nach Pekelharing unter dem Einflusse von löslichen Kalksalzen aus einem, in dem spontan nicht gerinnenden Plasma vorhandenen Zymogen. Auch Schmidt nahm eine derartige Muttersubstanz des Fibrinfermentes im Blute an und er nannte sie Prothrombin. Zur Überführung dieser Muttersubstanz in Thrombin ist indessen, wie unten bei Besprechung der Gerinnung des Blutes näher auseinandergesetzt werden soll, nach neueren Untersuchungen auch die Anwesenheit einer zweiten, zymoplastisch wirkenden Substanz notwendig. Mit anderen Enzymen stimmt das Thrombin darin überein, dass es schon in äusserst geringer Menge seine Wirkung entfaltet, und ferner darin, dass es beim Erhitzen seiner Lösung unwirksam wird. Die Geschwindigkeit der Gerinnung ist von der Thrombin-Gesetz der menge abhängig, und FULD hat gefunden, dass wenigstens innerhalb gewisser Grenzen eine Zunahme der Enzymmenge auf das Doppelte, eine Zunahme der Gerinnungsgeschwindigkeit um das Anderthalbfache zur Folge hat. Dies gilt jedoch zunächst für Versuche mit Plasma und kinasehaltigen Lösungen (vergl. unten: Blutgerinnung) und MARTIN 3) hat in Versuchen mit Plasma und thrombinhaltigem Schlangengift ein anderes Gesetz gefunden. Nach ihm verhält sich nämlich - wie bei der Kaseingerinnung mit Lab - die Gerinnungsgeschwindigkeit umgekehrt wie die Fermentmengen. Das Optimum der Thrombinwirkung liegt bei ungefähr 40°C; bei 70-75°C wird das Enzym zerstört. Ob das bei verschiedenen Wirbeltieren gefundene Thrombin identisch ist oder ob es mehrere Thrombine gibt, ist noch nicht sicher entschieden. Das letztere ist nicht unwahrscheinlich; eine bestimmte Spezifität verschiedener Thrombine hat man jedoch nicht sicher beobachtet.

Die Isolierung des Thrombins ist auf mehrere Weise versucht worden. Gewöhnlich wird es jedoch nach der folgenden, von ALEX SCHMIDT<sup>4</sup>) angegebenen Methode dargestellt. Man fällt Serum oder defibriniertes Blut mit dem Darstellung. 15-20fachen Volumen Alkohol und lässt es einige Monate stehen. Der Niederschlag wird dann abfiltriert und über Schwefelsäure getrocknet. Aus dem ge-

wirkung.

<sup>1)</sup> PFLUGERS Arch. 6; ferner: Zur Blutlehre 1892 und Weitere Beiträge zur Blutleere 1895.

<sup>2)</sup> PEKELHARING, Unters. über das Fibrinserment. Verhandl. d. Kon. Akad. d. Wetens. Amsterdam 1892 Deel. 1; ebenda 1895 und Zentralbl. f. Physiol. 9; WRIGHT, Proc. of Roy. Irish Akad. (3) 2, The Lancet 1892 und: On WOOLDRIDGES Method. etc., British. med. Journal 1891, LILIENFELD, Hämatol. Untersuch., Du Bois-Reymonds Arch. 1892 und Über Leukozyten und Blutgerinnung ebenda, HALLIBURTON u. BRODIE, Journal of Physiol. 17 u. 18; HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; PEKELHARING u. HUISKAMP, cbenda 39.

<sup>3)</sup> MARTIN, Journ. of Physiol. 32; FULD, HOFMRISTERS Beitrage 2.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 6.

Pulver kann das Ferment mit Wasser extrahiert werden. sind vom Verf. und von Pekelharing 1) angegeben worden.

Darstellung möglichst kalkarmer Thrombinlösungen empfiehlt es sich, xalat von Kalksalzen befreite Serum mit Alkohol zu fällen und monate-Darstellung Alkohol aufzubewahren. Das trockene Pulver wird mit Wasser zerd durch wiederholtes kurzdauerndes Aufschlemmen in Wasser und Thrombins. ren von löslichen Salzen befreit. Dann lässt man es mit Wasser 150 ccm auf je 1 g Pulver — einige Zeit stehen, filtriert und erhält 'eise Lösungen, die nur etwa 0,3-0,4 p. m. feste Stoffe und etwa m. CaO enthalten (Verf.).

d eine, wie oben angegeben dargestellte, salzhaltige Lösung von Fibrieiner Lösung von "Fibrinferment" versetzt, so gerinnt sie bei Zimmer-· mehr oder weniger rasch und liefert dabei ein ganz typisches Fibrin. m Fibrinfermente ist dabei jedoch auch die Gegenwart von Neutralsalz adiges Bedingnis, ohne welches, wie ALEX. SCHMIDT gezeigt hat, die gerinnung überhaupt nicht von statten geht. Die Gegenwart von lösilksalz ist dagegen nicht, wie man einige Zeit angenommen hat, eine he Bedingung für die Fibrinbildung, indem nämlich, wie ALEX. SCHMIDT, RING und Verf. 2) gezeigt haben, das Thrombin auch bei Abwesenheit Oxalat fällbarem Kalksalz das Fibrinogen in typisches Fibrin umis Fibrin ist auch, wenn man von möglichst kalkarmen Fibrinogenmbinlösungen ausgeht, nicht reicher an Kalk als das verwendete 1 (Verf.), und die Annahme, dass die Fibrinbildung mit einer Kalkverbunden ist, hat also als nicht stichhaltig sich erwiesen. Die Menge , welche bei der Gerinnung entsteht, ist stets kleiner als die Menge s, aus welcher das Fibrin hervorgeht, und es bleibt dabei immer eine enge Proteinsubstanz in Lösung zurück. Es ist deshalb wohl auch bildung aus lass die Faserstoffgerinnung, in Übereinstimmung mit einer zuerst von Fibringen. sgesprochenen Ansicht, ein Spaltungsvorgang sei, bei welchem das lösrinogen in einen unlöslichen Eiweissstoff, das Fibrin, welches die se darstellt, und eine lösliche Proteinsubstanz, welche nur in geringer bildet wird, sich spaltet. Man findet in der Tat auch sowohl im Blutin dem Serum geronnener Fibrinogenlösungen eine, bei etwa + 64° C e, globulinähnliche Substanz, die vom Verf. Fibringlobulin genannt Diese Substanz entsteht indessen, wie neuere Untersuchungen von P gezeigt haben, nicht als Spaltungsprodukt aus dem reinen Fibrinogen, tommt im Plasma oder in mit Fluornatrium nicht gereinigten Fibringen neben dem Fibrinogen oder vielleicht in lockerer Verbindung mit 1 vor. Die Annahme, dass bei der Fibrinogengerinnung eine Spaltung 13), hat durch diese Untersuchungen nicht an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

JAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 18, S, 89; PEKELHARING I. c.

Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, wo die Arbeiten von SCHMIDT ZHARING zitiert sind, und ebenda 28.

Vergl. HAMMARSTEN, ebenda 28; HEUBNER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49 u. physiol. Chem. 45; HUISKAMP, ebenda 44 u. 46.

Es gibt auch andere Ansichten über das Wesen des bei der Gerinnung

Ein näheres Eingehen auf die ver-

verlaufenden chemischen Prozesses, die indessen gar nicht begründet sind. Tatsache, dass die löslichen Kalksalze für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin nicht notwendig sind, steht nicht im Widerspruche mit der anderen Tat-Kalksalze sache, dass sie für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas anwesend sein müssen. und Gerinnung. Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich nämlich, wie später gezeigt werden soll, durch besondere Verhältnisse des Blutplasmas erklären, und man darf nicht übersehen, dass die Gerinnung des Blutes ein weit mehr verwickelter Vorgang als die Gerinnung einer Fibrinogenlösung ist, insoferne als bei der ersteren auch andere Fragen, wie die Ursache des Flüssigbleibens des Blutes im Körper, der Ursprung des Fibrinfermentes, die Bedeutung der Formelemente für die Ge-

rinnung u. a. in den Vordergrund treten.

Nukleo-

proteid.

später geschehen.

Nukleoproteid. Diese Substanz, welche, wie oben bemerkt, von PEKELHARING und HUISKAMP als mit dem Prothrombin oder Thrombin identisch angesehen wurde, findet sich sowohl in dem Blutplasma wie in dem Serum und wird aus dem letzteren regelmässig mit dem Globulin ausgefällt. Es ähnelt dem Globulin darin, dass es in Neutralsalzlösung leicht löslich ist, durch Sättigung mit Magnesiumsulfat vollständig ausgesalzen werden kann und bei der Dialyse nur unvollständig sich ausscheidet. Es wird viel schwerer als Serumglobulin von überschüssiger, verdünnter Essigsäure gelöst und es gerinnt bei + 65 à 69 °C. Die grössere Schwerlöslichkeit in Essigsäure ist von PEKELHABING als wichtiges Trennungsmittel des Proteides von den Globulinen benutzt worden.

schiedenen Hypothesen und Theorien der Blutgerinnung kann deshalb auch erst

Serumglobuline.

Serumglobuline (Paraglobulin Kühne, fibrinoplastische Substanz ALEX. SCHMIDT, Serumkasein PANUM)1) kommen in Plasma, Serum, 'orkommen Lymphe, Trans- und Exsudaten, weissen und roten Blutkörperchen und wahrscheinlich in mehreren tierischen Geweben und Formelementen, wenn auch in kleiner Menge, vor; sie gehen auch in mehreren Krankheiten in den Harn über.

Das s. g. Serumglobulin ist keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von zwei oder mehreren Proteinsubstanzen, deren vollständige und sichere Trennung voneinander noch nicht gelungen ist. In dem aus dem Blutplasma oder Blutserum durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat erhältlichen Globulingemenge finden sich nämlich Nukleoproteid, Fibringlobulin und das eigentliche Serumglobulin, bezw. Gemenge von Globulinen.

Fibrin. globulin.

Das Nukleoproteid ist schon oben abgehandelt worden. Das Fibringlobulin, welches in dem Serum nur in geringer Menge vorkommt, kann durch NaCl vollständig ausgefüllt werden. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von den Serumglobulinen durch eine niedrigere Gerinnungstemperatur, 64-66° C, wie auch dadurch, dass es schon bei 28-prozentiger Sättigung mit Am<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung gefällt wird.

Serumglobuline. Wird das durch Sättigung mit Magnesiumsulfat ausgeschiedene Globulin der Dialyse unterworfen, so scheidet sich, wie längst bekannt und von Marcus weiter bestätigt wurde, nur ein Teil des Globulins

<sup>1)</sup> KÜHNE, Lehrbuch d. physiol. Chem. Leipzig 1866-68; Al. SCHMIDT, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; PANUM, VIRCHOWS Arch. 8 u. 4.

aus, während ein Rest in Lösung bleibt und auch durch Säurezusatz nicht gefällt wird. Aus dem Grunde sah sich auch Marcus 1) berechtigt, zwischen wasserlöslichem und in Wasser nicht löslichem Globulin zu unterscheiden. Nach späteren Untersuchungen von HOFMEISTER und PICK 2) sollte dann ferner der wasserunlösliche Teil in der Hauptsache einer durch AmoSO4 leichter (durch 28-36 Vol.-Proz. an gesättigter Lösung) und der wasserlösliche einer schwerer (durch 36-44 Vol.-Proz. gesättigter Lösung) fällbaren Globulinfraktion entsprechen. Die erste Fraktion hat man Euglobulin, die zweite Pseudo- Ver-schiedene globulin genannt. Nach Porges und Spiro3) lassen sich indessen die Serum-fraktionen. globuline mittelst Am, SO, in drei Fraktionen zerlegen, deren Fällungsgrenzen 28-36, 33-42 und 40-46 Vol.-Proz. an salzgesättigter Lösung sind. Auffallenderweise enthalten alle drei Fraktionen wasserunlösliches Globulin. lich haben Freund und Joachim 4) gefunden, dass sowohl die "Euglobulin"wie die "Pseudoglobulin"-Fraktion ein Gemenge von wasserlöslichem und nicht wasserlöslichem Globulin ist und dass dementsprechend die Anzahl der verschiedenen Globuline im Serum eine noch grössere sein dürfte,

Nach allen diesen Untersuchungen liegt wohl der Schluss am nächsten, dass entweder der Unterschied zwischen wasserlöslichem und wasserunlöslichem Globulin unzureichend begründet oder auch, dass die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat eine zur Treunung der verschiedenen Globuline wenig geeignete Methode ist. Das Letztere scheint in der Tat, wie HASLAM<sup>5</sup>) gezeigt hat, der Fall zu sein. Man darf auch nicht übersehen, dass die Globulin-Fällbarkeit fraktionen stets von anderen Serumbestandteilen verunreinigt sind, welche die Löslichkeit und und verun-Fällbarkeit beeinflussen können. So kann, wie Verf. gezeigt hat, ein wasserlösliches Globulin reinigende durch geeignete Reinigung in ein wasserunlösliches umgewandelt werden und umgekehrt geht das wasserunlösliche Globulin bisweilen an der Luft in ein wasserlösliches über. Ein in Neutralsalziösung unlöslicher Eiweissstoff, wie das Kasein, kann auch nach dem Verf. ) durch Verunreinigung mit Serumbestandteilen die Löslichkeit eines Globulins annehmen, und endlich hat K. MÖRNER?) gezeigt, dass eine Verunreinigung des Serumglobulins mit Seifen die Fällbarkeit desselben wesentlich verändern kann. Unter solchen Umständen müssen die obigen Angaben über verschiedene Globulinfraktionen mit grosser Vorsicht aufgenommen werden,

Die bisherigen Untersuchungen über das sog. Serumglobulin haben also noch zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Dass aber dieses Globulin - abgesehen von den Enzymen, Antienzymen, Immunkörpern und anderen ungenügend bekannten Stoffen, welche von den verschiedenen Fraktionen mit niedergerissen werden - ein Gemenge von Globulinen darstellt, dürfte wohl nicht zu bezweifeln sein. Das Serumglobulin oder Globulingemenge, wie man es aus dem Serum nach den unten anzugebenden Methoden erhält, hat folgende Eigenschaften.

In feuchtem Zustande stellt es eine schneeweisse, feinflockige, gar nicht zähe oder elastische Masse dar, welche regelmässig Thrombin enthält und dementsprechend eine Fibrinogenlösung zum Gerinnen bringt. Die neutral reagieren-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 28.

<sup>2)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 1.

<sup>3)</sup> Ebenda 3.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

<sup>5)</sup> Journ, of Physiol. 32.

<sup>6)</sup> Vergl. HAMMARSTEN, Ergebnisse d. Physiol. 1. Abt. 1.

<sup>7)</sup> Zeitschr. f. Physiol, Chem. 34.

den Lösungen werden von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, nur unvollständig und von dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gar nicht gefällt. Ebenso werden sie durch Dialyse oder durch Säurezusatz nur teilweise gefällt. Durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat kann man dagegen in reinen Lösungen eine vollständige Ausfällung bewirken. Die Gerinnungstemperatur ist bei einem Gehalte der Lösung an 5-10 p. c. NaCl  $69-76^{\circ}$ , am öftesten aber etwa  $+75^{\circ}$ . Die sp. Drehung in salzhaltiger Lösung ist für Serumglobulin aus Rinderblut nach Fredericq  $^{\circ}$ )  $(a)D = -47.8^{\circ}$ . Die verschiedenen Globulinfraktionen unterscheiden sich hinsichtlich Gerinnungstemperatur, sp. Drehung, Brechungskoeffizient (Reiss) $^{\circ}$ ) und elementarer Zusammensetzung nicht wesentlich voneinander. Die mittlere Zusammensetzung ist nach Verf. C 52.71, H 7.01, N 15.85, S 1.11 p. c. K. Mörner $^{\circ}$ ) fand 1.02 p. c. Schwefel und 0.67 p. c. bleischwärzenden Schwefel.

Kohleıydratruppen.

Bigen der

obuline.

Das Serumglobulin enthält, wie K. Mörner zuerst gezeigt hat, eine abspaltbare Kohlehydratgruppe. Langstein 4) hat aus dem Blutglobulin mehrere Kohlehydrate erhalten, nämlich Glukose, Glukosamin und Kohlehydratsäuren unbekannter Art. In wie weit diese, nur in sehr kleiner Menge gefundenen Kohlehydrate von dem Globulin oder von anderen beigemengten Stoffen herrühren, steht noch dahin. Nach Zanetti soll das Blutserum ein Glykoproteid enthalten, und die Untersuchungen von Eichholz 5) sprechen ebenfalls dafür, dass die Globuline von einem Glykoproteid verunreinigt sein können. Nach Langstein ist dagegen der Zucker nicht dem Globulin nur beigemengt, sondern er ist in ihm in gebundener Form, wahrscheinlich in lockerer Bindung enthalten.

Sämtlicher Schwefel ist wie es scheint als Zystin vorhanden.

Serumglobulin (das "Euglobulin") kann leicht aus Blutserum durch Neutralisation oder schwaches Ansäuren desselben mit Essigsäure und darauffolgende verdünnung mit 10—20 Vol. Wasser als eine feinflockige Fällung ausgeschieden werden. Zur weiteren Reinigung löst man den Niederschlag in verdünnter Kochsalzlösung oder in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali und fällt dann von neuem durch Verdünnen mit Wasser, bezw. durch Zusatz von ein wenig Essigsäure. Mittelst Magnesium- oder Ammoniumsulfat kann fast sämtliches Serumglobulin aus dem Serum ausgeschieden werden; in diesem Falle ist es aber schwierig, die Salze durch Dialyse vollständig zu entfernen. Wie aus diesem Gemenge die verschiedenen Globuline am besten zu trennen sind, kann, so lange man über die Anzahl der Globuline im Serum nicht einig ist, noch nicht angegeben werden. Bisher hat man hauptsächlich die fraktionierte Fällung mit Am<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> benutzt. Das aus Blutserum dargestellte Serumglobulin ist stets von Lezithin und Thrombin verunreinigt. Ein von Fibrinferment nicht verunreinigtes

<sup>1)</sup> Bull, Acad. Roy. de Belg. (2) 50. Vergl. über das Paraglobulin im übrigen HAMMARSTEN; PFLUGERS Arch. 17 u. 18 und Ergebnisse der Physiol. 1 Abt. 1.

<sup>2)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 4.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 84.

<sup>4)</sup> MÖRNER, Zentralbl. f. Physiol. 7; LANGSTEIN, Münch. Med. Wochenschr. 1902, S. 1876 und Wien. Sitz.-Ber. Bd. 112, Abt. II b 1903. Monatsheft f. Chem. 25; HOFMEISTERS Beiträge 6, vergl. im übrigen Fussnote 8, S. 33.

<sup>5)</sup> ZANETTI, Chem. Zentralbl. 1898 I. S. 624; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. 28.

Serumglobulin kann aus fermentfreien Transsudaten, wie bisweilen aus Hydrozeleflüssigkeiten, dargestellt werden, was also zeigt, dass Serumglobulin und Thrombin verschiedene Stoffe sind. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumglobulins hat man die Ausfällung mit Magnesiumsulfat bis zur Sättigung (Verf.) oder mit dem gleichen Volumen einer gesättigten neutralen Ammoniumsulfatlösung (Hofmeister und Kauder und Pohl) 1) tative Bebenutzt. Der Niederschlag wird behufs der quantitativen Bestimmung auf ein stimmung gewogenes Filtrum gesammelt, mit der fraglichen Salzlösung gewaschen, bei etwa 1150 C mit dem Filtrum getrocknet, dann mit kochend heissem Wasser zur vollständigen Entfernung der Salze ausgewaschen, mit Alkohol und Äther extrahiert, getrocknet, gewogen und zur Bestimmung der Asche verbrannt. Die Genauigkeit dieser Methode ist indessen infolge der Untersuchungen von Haslam zweifelhaft geworden.

Serumalbumine finden sich in reichlicher Menge in Blutserum, Blutplasma, Lymphe, Ex- und Transsudaten. Wahrscheinlich finden sie sich auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dasjenige Eiweiss, welches unter pathologischen Verhältnissen in den Harn übergeht, besteht zu grossem, des Serumalbumins oft zum grössten Teil aus Serumalbumin.

Wie das Serumglobulin scheint auch das Serumalbumin ein Gemenge von mindestens zwei Eiweissstoffen zu sein. Die Darstellung von kristallisiertem Serumalbumin (aus Pferdeblutserum) ist zum ersten Male GÜRBER gelungen. Aus anderen Blutsera kristallisiert es schwer (GRUZEWSKA). Selbst aus dem Pferdeblutserum wird aber immer nur ein Teil des Albumins in Kristallen er-siertes und halten, und es ist also wohl möglich, dass das amorphe, von Ammoniumsulfat etwas schwerer fällbare Albumin ein zweites Serumalbumin repräsentiert (MAXI-MOWITSCH). Nach den Angaben von GÜRBER und MICHEL schien es, als wäre auch das kristallisierende Serumalbumin ein Gemenge, was indessen nunmehr auf Grund der Beobachtungen von Schulz, Wichmann und Krieger verneint wird 2). Wie es in dieser Hinsicht mit der amorphen Fraktion des Serumalbumins sich verhält, steht noch dahin. Auf Grund der verschiedenen Gerinnungstemperaturen glaubte Halliburton drei verschiedene Albumine in dem Blutserum annehmen zu können, eine Annahme, die indessen von mehreren Seiten und neuerdings von Hougardy bestritten worden ist. Auf der anderen Seite Abbuminsprechen sowohl die älteren Untersuchungen von KAUDER wie die neueren von OPPENHEIMER 3) für die nicht einheitliche Natur der Serumalbumine, und diese Frage ist also noch eine offene.

allumin.

Das kristallinische Serumalbumin dürfte eine Verbindung mit Schwefelsäure sein (K. MÖRNER, INAGAKI). Das aus der wässerigen Lösung der Kristalle mit Alkohol koagulierte Albumin hat fast dieselbe elementare Zusammensetzung

<sup>1)</sup> HAMMARSTEN 1. c.; HOFMEISTER, KAUDER II. POHL, Arch, f. exp. Pathol, und Pharm. 20.

<sup>2)</sup> Bezüglich der Literatur über kristallisiertes Serumalbumin vergl, man SCHULZ; Die Kristallisation von Eiweissstoffen, Jena 1901; MAXIMOWITSCH, MALYS Jahresber. 31, S. 35.

<sup>3)</sup> HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 5 u. 7; HOUGARDY, Zentralbl. f. Physiol. 15, 8. 665; OPPENHEIMER, Verhandl, d. physiol, Gesellsch. Berlin 1902.

etzung.

(MICHEL) wie das aus Pferdeblutserum dargestellte, amorphe Albumingemenge (HAMMARSTEN und K. STARKE)1). Die mittlere Zusammensetzung war C 53,06, H 6,98, N 15,99, S 1,84 p. c. K. MÖRNER fand in dem kristallisierten Albumin nach Entfernung der Schwefelsäure 1,73 p. c. Gesamtschwefel, der wahrscheinlich nur als Zystin vorhanden ist. Aus kristallisiertem Serumalbumin hat LANGSTEIN 2) ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat (Glukosamin) abspalten können. Die Menge war indessen so gering, dass es fraglich bleibt, ob das Kohlehydrat nicht von einer Verunreinigung herrührt. Für eine solche Auffassung spricht entschieden der Umstand, dass Abderhalden, Bergell und Dörpinghaus<sup>8</sup>) ein ganz kohlehydratfreies Serumalbumin darstellen konnten, welches die äusserst empfindliche Kohlehydratreaktion von Molisch nicht gab. Für die sp. Drehung des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeserum fand MICHEL (a)D = -61bis 61,2°, Maximowitsch dagegen ( $\alpha$ )D = -47,47°.

Das kristallisierte und amorphe Serumalbumin zeigt in wässeriger Lösung die gewöhnlichen Albuminreaktionen. Die Gerinnungstemperatur liegt in 1-prozentiger Lösung des salzarmen Albumins etwa bei 50° C, steigt aber mit dem Kochsalzgehalte. Die salzhaltige Lösung des aus Serum ausgefällten Gemenges gerinnt gewöhnlich bei 70-85° C; die Gerinnungstemperatur hängt aber wesentlich von Salzgehalt und Reaktion ab. Eine Lösung von Serumalbumin ist noch nie mit Sicherheit ganz frei von Mineralstoffen erhalten worden. möglichst salzfreie Lösung gerinnt aber weder beim Kochen noch nach Zusatz Nach Zusatz von ein wenig Kochsalz gerinnt sie dagegen in beiden Fällen 4).

dede von dem albumin.

Eigen-chaften.

Das Serumalbumin unterscheidet sich von dem Albumin des Hühnereiweisses unter anderem dadurch, dass es stärker nach links dreht, dass seine durch starke Salzsäure erzeugte Fällung in einem Überschusse der Säure sich leicht wieder löst und dass es von Alkohol weit weniger leicht unlöslich wird.

immung.

Zur Darstellung des Serumalbumingemenges entfernt man nach Johansson zuerst das Globulin durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bei etwa + 30° C und filtriert bei derselben Temperatur. Das erkaltete Filtrat wird von dem auskristallisierten Salze getrennt und mit Essigsäure bis zu gegen 1 p. c. versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, ausgepresst, in Wasser unter Zurstellung satz von Alkali zu neutraler Reaktion gelöst und die Lösung dann durch Dia-d quanti-tive Be- lyse von Salzen befreit. Aus der dialysierten Lösung kann das Albumingemenge in fester Form erhalten werden entweder durch Eintrocknen der Lösung in gelinder Wärme oder auch durch Ausfällung mit Alkohol, welcher dann rasch entfernt wird. Ein anderes, ebenfalls gutes Verfahren rührt von K. STARKE 5)

<sup>1)</sup> MICHEL, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. z. Würzburg 29, Nr. 3; K. STARKE, MALYS Jahresber, 11; K. MÖRNER l. c.; INAGAKI, Bioch. Zentralbl. 4, S. 515.

<sup>2)</sup> K. MÖRNER l. c.; LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge 1.

<sup>8)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

<sup>4)</sup> Über die Bezieh. d. Neutralsalze zur Hitzegerinnung vergl. man: J. STARKE, Sitzungsber, d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897.

<sup>5)</sup> JOHANSSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; K. STARKE, MALYS Jahresb. 11.

her. Das kristallisierte Serumalbumin erhält man aus dem durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat von Globulin befreiten Serum durch Zusatz von mehr Salz bis zur Trübung und weiteres Verfahren, wie in den Arbeiten von GÜRBER und MICHEL näher angegeben ist. Durch Ansäuren mit Essigsäure oder Schwefelsaure 1) kann die Kristallisation wesentlich beschleunigt werden. Zum Nach-Darstellung weise und zur quantitativen Bestimmung des Serumalbumins kann man das, tative Bevon dem mit Magnesiumsulfat ausgeschiedenen Globulin getrennte Filtrat zum stimmung Sieden, wenn nötig nach Zusatz von ein wenig Essigsäure, erhitzen. Am einfachsten wird die Menge des Serumalbumins als Differenz zwischen dem Gesamteiweiss und dem Globulin berechnet.

Übersicht der elementären Zusammensetzung der oben geschilderten und besprochenen Eiweissstoffe (aus Pferdeblut),

			C	H	N	S	0	
Fibrinogen .			52,93	6,90	16,66	1,25	22,26	(HAMMARSTEN)
Fibrin		4	52,68	0,83	18,91	1,10	22,48	do.
Fibringlobulin			52,70	6,98	16,06	erene	-	do.
Serumglobulin			52,71	7,01	15,85	1,11	23,32	do.
Serumalbumin			53,08	7,1	15,93	1,9	21,96	(MICHEL).

In dem Blutserum sind von EMBDEN und KNOOP und von LANGSTEIN albumoseähnliche Substanzen, die nach ihnen wahrscheinlich im Blute präformiert vorkommen, nachge-wiesen worden. NOLF hat ferner gefunden, dass nach reichlicher Resorption von Albumosen Albumosen. aus dem Darme eine kleine Menge davon in das Blut übergeht. Nach ARDERHALDEN und Offenheimer 2) sind aber die Albumosen auf keinen Fall zu den normalen Blutbestandteilen zu rechnen, zum mindesten nicht in einer Quantität, die ihnen physiologische Bedeutung verliehe. Das Vorkommen von geringen Spuren ist damit nicht ausgeschlossen.

v. Bergmann und Langstein 3) haben bei Hunden den Reststickstoff im Blutserum, also den Stickstoff der nicht koagulablen Bestandteile, bestimmt. Sie fanden nach Eiweissfütterung von dem Reststickstoff 25 p. c. als Albumosen und 55 p. c. als andere, mit Phosphorwolframsänre fällbare Produkte. Bei Hungertieren fanden sie höchstens 9 p. c. des Reststickstoffes als Albumosen.

#### Das Blutserum.

Wie oben gesagt, ist das Blutserum die klare Flüssigkeit, welche aus dem Blutkuchen bei der Zusammenziehung desselben ausgepresst wird. Von dem Blutserum Plasma unterscheidet sich das Blutserum hauptsächlich durch die Abwesenheit von Fibringen und die Gegenwart von reichlichen Mengen Fibrinferment. Im übrigen enthalten Blutserum und Blutplasma, qualitativ genommen, dieselben Hauptbestandteile.

Das Blutserum ist eine klebrige Flüssigkeit, welche gegen Lackmus stärker alkulisch als das Blutplasma reagiert. Das spezifische Gewicht ist beim Menschen 1,027 bis 1,032, im Mittel 1,028. Die Farbe ist oft stärker oder schaften des schwächer gelblich, beim Menschen blassgelb mit einem Stiche ins Grünliche, beim Pferde oft bernsteingelb. Das Serum ist gewöhnlich klar; nach der Mahlzeit kann es jedoch, je nach dem Fettgehalte der Nahrung, opalisierend, trübe oder milchig weiss sein.

Serums,

<sup>1)</sup> Vergl. HOPKINS u. PINKUS, Journ. of Physiol. 23; KRIEGER, Über Darstellung kristallinischer tierischer Eiweissstoffe, Inaug.-Dissert, Strassburg 1899.

<sup>2)</sup> EMBDEN u. KNOOP, HOFMEISTERS Beiträge 3; LANGSTEIN ebenda 3; NOLF, Bull. Acad. Roy. Belg. 1903 u. 1904; ABDERHALDEN u. OPPENHEIMER, Zeitschr. f. physiol, Chem. 42.

<sup>3)</sup> v. Bergmann u. Langstein, Hofmeisters Beiträge 6.

Ausser den oben besprochenen Stoffen sind im Blutplasma oder Blutserum folgende Bestandteile gefunden worden.

Fett kommt in einer Menge von 1—7 p. m. bei nüchternen Tieren vor.

Nach Aufnahme von Nahrung hat man viel grössere Mengen gefunden. Es sind ferner Seifen, Lezithin und Cholesterin gefunden worden. Das Cholesterin kommt nach Hürthle<sup>1</sup>) wenigstens zum Teil als Fettsäureester (Serolin nach Bouder) vor.

Zucker ist als physiologischer Bestandteil im Plasma und Serum vor-

handen, und nach den Untersuchungen von vielen Forschern?) ist dieser Zucker Glukose. Im Blutserum wie in Transsudaten und Exsudaten hat ferner Strauss?) Fruktose nachweisen können. Dagegen ist die Frage nach dem Vorkommen von anderen Zuckern im Blutserum, wie Isomaltose (Pavy und Siau) und Pentose (Lépine und Boulud), noch eine offene. Dass wenigstens ein bedeutender Teil des Zuckers durch Dialyse aus dem Blute entfernt werden kann und also in frei gelöstem Zustande darin sich vorfindet, haben Asher und Rosenfeld, gezeigt. Diese Beobachtung schliesst aber nicht die Möglichkeit aus, dass ein anderer Teil, dem oben (S. 180) Gesagten entsprechend, von Eiweiss gebunden ist. Ausser dem Zucker enthält das Blutserum, wie zuerst von J. Otto sicher nachgewiesen wurde, auch eine andere, reduzierende, nicht gärungsfähige Substanz. Die Angabe von Jacobsen, Henriques und Bing6), dass diese Substanz Jekorin oder Lezithinzucker sei, ist nicht hinreichend begründet.

Kohleydrate im Blute.

Zucker.

durch die Lungen geht der virtuelle Zucker in gewöhnlichen Zucker über; dasselbe kann aber auch in den Kapillaren des grossen Blutkreislaufes geschehen.

Gepaarte Glukuronsäuren, welche jedoch regelmässig von den Formelementen stammen, kommen nach den Untersuchungen von P. MAYER, LÉPINE und BOULUD<sup>8</sup>) im Blute vor. Nach den zwei letztgenannten Forschern finden

Ebenso unklar ist die Natur eines anderen, von Lépine und Boulud 7) im Blute nachgewiesenen Kohlehydrates, welches weder rechtsdrehend noch reduzierend ist und welches sie "virtuellen Zucker" nannten. Der virtuelle Zucker ist meistens reichlicher im Blute des rechten Ventrikels als im arteriellen Blute und in diesem wiederum reichlicher als im Venenblute vorhanden. Bei der Passage des Blutes

Gepaarte Glukuronsäuren.

<sup>1)</sup> Zeitschr. 1. physiol, Chem. 21, wo auch BOUDET zitiert ist. Über die Menge von solchen Estern im Vogelblutserum vergl. man BROWN, Amer. Journ. of Physiol. 2.

<sup>2)</sup> Vergl. namentlich v. MERING, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877, wo man Literaturangaben findet; SEEGEN, PFLÜGERS Arch. 40; MIURA, Zeitschr. f. Biologie 82.

<sup>8)</sup> Fortschritte d. Mediz. 1902.

<sup>4)</sup> PAVY n. SIAU, Journ. of Physiol. 26; LÉPINE et BOULUD, Compt. rend. 133, 135 und 136.

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 19, S. 449.

<sup>6)</sup> OTTO PFLÜGERS Arch. 85 (gute Übersicht der älteren Literatur über Zucker im Blute). JACOBSEN, Zentralbl. 1. Physiol. 6. S. 368; HENRIQUES, Zeitschr. 1. physiol. Chem. 28; BING, Skand. Arch. 1. Physiol. 9.

<sup>?)</sup> Compt. rend. 187.

<sup>8)</sup> MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; LÉPINE u. BOULUD, Compt. rend. 133, 135, 136, 138, 141 u. Journ. de Physiol. 7 (zitiert nach Bioch. Zentralbl. 4, S. 421).

sich im Blute zwei näher definierbare Glukuronsäuren, die beide linksdrehend sind. Die eine reduziert Fehlingsche Lösung schon bei einer Temperatur unter 100°, die andere erst bei über 100°. Von der ersteren Säure findet sich häufig im Blute von Hunden eine so grosse Menge, dass die optische Aktivität der Glukuronsäure die der Glukose aufhebt. Auch die zweite Säure kommt im Verhaltnis zu dem Zucker in grosser Menge vor.

In dem gelassenen Blute nimmt, wie schon Bernard 1) zeigte, der Zuckergehalt mehr oder weniger rasch ab. LÉPINE, welcher gemeinschaftlich mit BARRAL diese Abnahme der Zuckermenge besonders studiert hat, nennt sie Glykolyse. Lépine und Barral und ebenso Arthus haben gezeigt, dass die Glykolyse auch bei vollständiger Abwesenheit von Mikroorganismen stattfindet. Glykolyse im Blute. Sie scheint durch ein lösliches, glykolytisches Enzym bedingt zu sein, dessen Wirksamkeit durch Erhitzen auf + 54°C vernichtet wird. Dieses Enzym stammt nach den drei letztgenannten Forschern von den weissen Blutkörperchen her, und nach LÉPINE 2) soll es in Beziehung zu dem Pankreas stehen. Die Glykolyse ist übrigens nach Nasse, Röhmann und Spitzer und Sieber 3) eine Oxydation, die nach den letztgenannten Forschern durch Oxydationsfermente bewirkt wird. Sie ist sicher nicht an ein Überleben der Zellen gebunden, ob sie aber ein vitaler oder nur ein postmortaler Vorgang sei, steht noch dahin 4).

Das Blutplasma und das Serum, wie auch die Lymphe, enthalten auch Enzyme verschiedener Art. Nach Röhmann, Bial, Hamburger u. a.5) kommt darin sowohl Diastase, welche Stärke und Glykogen in Maltose, bezw. Isomaltose überführt, wie auch eine Maltoglukase vor. Hannior hat im Serum Enzyme. eine Lipase nachgewiesen, welche Butyrin zerlegt und Neutralfette und andere Ester zerlegen soll. Das Vorkommen einer Butyrinase wird auch allgemein zugegeben, wogegen die Fähigkeit dieser Lipase, Olein und andere Neutralfette zu zerlegen nicht allgemein anerkannt ist (ARTHUS, DOYON und MOREL) 6).

<sup>1)</sup> Leçons sur le diabète. Deutsch von Posner 1878. S. 120.

<sup>2)</sup> Bezüglich der zahlreichen Aufsätze von LÉPINE und LÉPINE et BARRAL vergl. man: Lyon médical. 62 u. 63; Compt. rend. 110, 112, 113, 120 u. 139; Lépine: le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Paris 1891 und: Revne analytique et critique des travaux etc. in Arch. de méd. expér. Paris 1892. Revue de médecine 1895. ARTHUS, Arch. de Physiol. (5) 3 u. 4. NASSE u. FRAMM, PFLÜGERS Arch. 63; PADERI, MALYS Jahresber. 26; ferner CREMER, Physiologie des Glykogens in Ergebnisse d. Physiol, 1. Abt, 1.

<sup>3)</sup> Vergl. Kap, 1 and N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39 u. 44.

<sup>4)</sup> Vergl. ARTHUS l. c.; COLENBRANDER, MALYS Jahresber. 22; RYWOSCH, Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 495.

<sup>5)</sup> RÖHMANN; RÖHMANN u. C. HAMBURGER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 25 u. 27 u. PFLUGERS Arch. 52 u. 60; BIAL, Über das diast. Ferm. etc. lnaug.-Diss. Breslau 1892 (ältere Literatur). Vergl. ferner PFLUGERS Arch. 52, 54 u. 55.

<sup>6)</sup> HANRIOT, Compt. rend. Soc. biol. 48 u. 54. Compt. rend. 123 u. 132. ARTHUS, Journ, de Physiol, et de Pathol, 4. DOYON u. MOREL, Compt. rend, soc. biol. 54. ACHARD v. CLERC (Lipase in Krankheiten), Compt. rend. 129 u. Arch. d. Méd. expér, 14 (zit. nach Bioch. Zentralbl, I.).

Diese lipolytische Fähigkeit, wenn sie überhaupt in dem von Hanriot behaupteten Umfange vorkommt, ist übrigens nicht zu verwechseln mit der von Connstein und Michaelis zuerst beobachteten, von Weigert 1) weiter studierten Umwandlung des Fettes in wasserlösliche, nicht näher bekannte Substanzen. Diese Fähigkeit scheint nämlich an die körperlichen Elemente des Blutes gebunden zu sein.

Ausser den nun genannten Enzymen und dem Thrombin hat man in Blutserum oder Blut mehrere andere Enzyme, darunter Oxydasen, Katalasen, proteolytische Enzyme, Chymosin und Trypsin, und ferner auch die entsprechenden Antienzyme gefunden. Es kann aber auf dieselben, ebensowenig wie auf die vielen, noch nicht chemisch charakterisierbaren Stoffe, die man Toxine und Antitoxine, Immunkörper, Alexine, Hämontienzyme lysine, Zytotoxine usw. genannt hat, hier eingegangen werden. Ebensopitine u a. wenig entspricht es dem Plane dieses Buches, auf die Präzipitine, wenn sie auch ein biologisches Reagenz auf verschiedene Eiweissstoffe liefern, einzugehen. Es mag hier nur daran erinnert werden, dass, wie die Arbeiten von BORDET, EHRLICH, WASSERMANN, SCHÜTZE, UHLENHUTH 2) u. a. gezeigt haben, wiederholte Injektionen von einem fremden Eiweisskörper oder von Blut einer anderen Tierart das Blut des so behandelten Tieres derart verändert, dass es dem injizierten Eiweissstoffe, bezw. Blute gegenüber fällende Eigenschaften annimmt. Hierdurch erhält man ein biologisches Reagenz auf verschiedene Eiweissstoffe und auf Blut verschiedener Tiere, welch letzteres Verhalten durch die Arbeiten von Uhlenhuth eine grosse forensische Bedeutung gewonnen hat. Die verschiedenen Enzyme und Antienzyme, Toxine und Antitoxine, Präzipitine usw. werden im allgemeinen mit dem Globulin und nur selten mit dem Albumin ausgefällt, verhalten sich aber insoferne verschieden, als einige von der Euglobulin-, andere von der Pseudoglobulinfraktion mit niedergerissen werden.

Unter den Stoffen, welche im Blute gefunden worden und welche ohne Zweifel zum kleineren oder grösseren Teile im Plasma sich vorfinden, sind ausserdem zu nennen: Harnstoff, Harnsäure (im Menschenblute von Abeles gefunden), Phosphorfleischsäure (Panella)<sup>8</sup>), Kreatin, Karbaminsäure, Paramilchsäure, Hippursäure und nach Hervieux<sup>4</sup>) Spuren von Indol. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Xanthinkörper, Leuzin, Tyrosin, Lysin (Neuberg und Richter<sup>5</sup>) und Gallenbestandteile gefunden.

Die Farbstoffe des Blutserums sind nur wenig bekannt. Im Pferdeblutserum kommt oft Gallenfarbstoff, Bilirubin, neben anderen Farbstoffen vor.

ixtraktivstoffe,

<sup>1)</sup> CONNSTEIN u. MICHAELIS, PFLÜGERS Arch. 65 u. 69; WEIGERT ebenda 82.

<sup>2)</sup> Die einschlägige Literatur ist in bakteriologischen Zeitschriften und Arbeiten su finden. Vergl. auch L. Michaelis, Bioch. Zentralbl. 8, S. 693.

<sup>8)</sup> ABELES, Wien. med. Jahrb. 1887; PANELLA zit. nach VIRCHOWS Jahresber. f. 1902, S. 150.

<sup>4)</sup> Compt. rend. soc. biol. 56.

<sup>5)</sup> Deutsch. Med. Wochenschr. 1904.

Farbstoff des Serums scheint der Gruppe der Luteine, welche oft och rome oder Fettfarbstoffe genannt werden, zu gehören. Aus Rinder-Farbsto konnte Krukenberg 1) mit Amylalkohol ein sogen. Lipochrom isosen Lösung zwei Absorptionsstreifen zeigte, von denen der eine die inschliesst und der andere zwischen F und G liegt.

Mineralstoffe sind im Serum und im Blutplasma qualitativ, aber stitativ, dieselben. Ein Teil des Kalziums, des Magnesiums und der Lure wird nämlich bei der Gerinnung mit dem Faserstoffe ausge-Mittelst Dialyse können im Serum Chlornatrium, welches die Hauptr 60-70 p. c. sämtlicher Mineralstoffe des Serums ausmacht, ferner , Natriumkarbonat nebst Spuren von Schwefelsäure, Phosphorsäure m direkt nachgewiesen werden 2). Im Serum glaubt man auch Spuren lsäure, Fluor, Kupfer, Eisen, Mangan und Ammoniak gefunden zu ie in den tierischen Flüssigkeiten überhaupt, sind im Blutserum Chlor um vorherrschend gegenüber der Phosphorsäure und dem Kalium rkommen im Serum sogar angezweifelt worden ist). Die in der Asche a Säuren sind zur Sättigung sämtlicher darin gefundenen Basen nicht 1, ein Verhalten, welches zeigt, dass ein Teil der letzteren an organische 1, hauptsächlich Eiweiss, gebunden ist. Dies stimmt auch damit ass die Hauptmasse des titrierbaren Alkalis nicht als diffusible Alkaliren, Karbonate und Phosphate, sondern als nichtdiffusible Verbin-Liweissalkaliverbindungen, im Serum enthalten ist. Im Pferdebluten nach Hamburger 3) von dem Alkali 37 p. c. diffusibel und 63 p. c. sibel.

Minera

len Mineralbestandteilen des Plasmas oder Blutserums werden auch das Jod, welches ein regelmässiger Bestandteil des Serums zu sein LEY und BOURCET), und das Arsen, welches nicht im Blute im allsondern nur im Menschenblute gefunden worden ist (GAUTIER, BOURCET)4). oll im Menstrualblute in grösserer Menge als in anderem Blut vor- Arsen i nd es kommt übrigens im Blutserum nicht als Salz, sondern in organdung vor (BOURCET).

Gase des Blutserums, welche hauptsächlich aus Kohlensäure mit nur kstoff und Sauerstoff bestehen, sollen bei Besprechung der Blutgase t werden.

lysen von Blutplasma liegen nur in geringer Anzahl vor. Als Beilen hier die für Pferdeblutplasma gefundenen Werte angegeben. r. 1 ist von Hoppe-Seyler ausgeführt worden 5). Nr. 2 enthält die

tzungsber. d. Jen. Gesellsch. f. Med. 1885.

urgl. GÜRBER, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 28.

me Methode zur Trennung etc. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898.

LEY et BOURCET, Compt. rend. 130; BOURCET, ebenda 131; GAUTIER, ebenda 131.

t. nach v. Gorup-Besanez, Lehrbuch d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 346.

Mittelzahlen von drei vom Verf. herrührenden Analysen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Plasma.

		Nr. 1	Nr. 2
Wasser		908,4	917,6
Feste Stoffe		91,6	82,4
Gesamteiweiss .		77,6	69,5
Fibrin		10,1	6,5
Globulin		<u> </u>	38,4
Serumalbumin .			24,6
Fett		1,2	``
Extraktivstoffe.		4,0	12,9
Lösliche Salze .		6,4	1 12,8
Unlösliche Salze	_	1.7	,

Zusammensetzung des Pla-mas.

> Lewinsky 1) hat Bestimmungen des Gesamteiweisses und der verschiedenen Eiweissstoffe im Blutplasma von Menschen und Tieren ausgeführt und dabei folgende Mittelzahlen für 1000 ccm erhalten.

		G	esamteiweiss	Albumin	Globulin	Fibrinogen	
Mensch			72,6	40,1	28,3	4.2	
Hund .			60,3	31,7	22,6	6,0	
Schaf .			72,9	38 <b>,3</b>	30,0	4,6	
Pferd .			80.4	28,0	47,9	4,5	
Schwein			80,5	44,2	29,8	6,5	

Ausführliche Analysen des Blutserums von mehreren Haussäugetieren hat

ABDERHALDEN ausgeführt. Aus diesen Analysen, wie aus den vom Verf. am Serum von Menschen, Pferd und Rind ausgeführten geht hervor, dass der Gehalt an festen Stoffen gewöhnlich um 70-97 p. m. schwankt. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Eiweiss, etwa 55-84 p. m. fand Verf. viel niedrigere Werte, nämlich 54 p. m. feste Stoffe mit nur 39,5 p. m. Eiweiss, und beim Frosch fand HALLIBURTON nur 25,4 p. m. Eiweiss. sammen-setzung des Die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin ist, wie die Analysen vom Blutseiums. Verf., Halliburton und Rubbrecht 2) gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren eine sehr verschiedene, kann aber auch bedeutend bei derselben Tierart schwanken. Beim Menschen fand Verf. mehr Serumalbumin als Globulin und die Relation Serumglobin: Serumalbumin war gleich 1:1,5. LEWINSKY fand ebenfalls die Relation beim Menschen grösser wie 1 und zwar 1:1,39-2,13. Bezüglich der Menge der übrigen organischen Bestandteile des Blutserums wird auf die ausführlichen Analysen ABDERHALDENS hingewiesen.

Eiweiss-Plasmas.

Quanti.

Beim Hungern scheint, wie BURCKHARDT als erster fand und spätere Forscher, in neuester Zeit GITHENS 3), bestätigt haben, die Menge der Globuline im Verhältnis zum Albumin vermehrt zu werden. Eine Änderung der Relation mit Verminderung des Albumins und Zunahme des Globulins kann auch bei Tieren vorkommen, welche durch Impfung mit pathogenen Mikroorganismen teils krank gemacht und teils immunisiert worden sind (LANGSTEIN und MAYER4).

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 100.

<sup>2)</sup> ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 17; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 7; RUBBRECHT, Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liége 5, 1896.

<sup>3)</sup> BURCKHARDT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16; GITHENS, HOFMEISTERS Beiträge 5,

<sup>4)</sup> Ebenda 5.

iteiweissgehalt stieg hierbei fast in allen Fällen. Der Gehalt des Fibringen wurde besonders durch Pneumokokken, Streptokokken und lokokken vermehrt (P. MAYER 1]).

Menge der Mineralstoffe im Serum ist von mehreren Forschern beden. Aus den Analysen ergibt sich, dass zwischen Menschen- und ım eine recht grosse Übereinstimmung besteht. Um dies zu beverden die von C. Schmidt<sup>2</sup>) an (1) Menschenblutserum und die von 1 ABDERHALDEN (2) für Serum von Rind, Stier, Schaf, Ziege, Schwein, Gehalt des , Hund und Katze gefundenen Zahlen hier mitgeteilt. Sämtliche Mineralniehen sich auf 1000 Gewichtsteile Serum.

stoffen.

				1		2
K <sub>2</sub> O				0,387-0,401		0,226 - 0,270
Na <sub>2</sub> O				4,290-4,290		4,251-4,442
Cl.				3,565—3,659		3,627-4,170
CaO				0,155-0,155		0,119-0,131
MgO				0,101		0,040-0,046
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(aı	or	g.)		•	0,052-0,085

t wenn man davon absieht, dass gewisse Stoffe, wie Kohlensäure, bei chern entweichen und wiederum andere, wie Schwefel- und Phosphorschwefel- und phosphorhaltigen organischen Substanzen neugebildet nnen quantitative Analysen obiger Art, deren Wert allerdings nicht sätzen ist, den heutigen Anforderungen der Chemie nicht entsprechen. ämlich nicht geeignet, die wahre Zusammensetzung zu zeigen und Mangel der nicht über die physiologisch wichtige Frage nach der Anzahl der bezw. in anderen Flüssigkeiten) vorhandenen verschiedenartigen Ionen zu geben. Aufschlüsse hierüber erhält man erst durch die physimischen Untersuchungen, die bisher hauptsächlich auf die Bestimmung daren Konzentration, des Gehaltes an Elektrolyten und Nichtelektrodes Dissoziationsgrades der ersteren gerichtet worden sind.

solekulare oder, wie HAMBURGER sie nennt, die osmotische Konzentration, welche szahl der Moleküle und Ionen im Liter angibt, ist messbar durch den osmotischen sie kann, wenn man statt mit dem letzteren mit der Gefrierpunktserniedrigung ( $\Delta$ ) sh 185 ausgedruckt werden, indem nämlich jedes Molekül oder Ion, das in einem s gelöst ist, eine Gefrierpunktserniedrigung von 1,85° bedingt.

mittlere Gefrierpunktserniedrigung des Menschenblutes wird gewöhn-Nach TH. COHN 8) ist dagegen die wirkliche  $-0.526^{\circ}$  angegeben. ktsdepression des normalen menschlichen Blutes  $\Delta = -0.537^{\circ}$  C. irpunkt ist also, wie es scheint, regelmässig ein wenig niedriger als ler Sera von den bisher untersuchten Säugetieren - 0,560° (Pferd) (Schaf). Die molekularen Konzentrationen des Blutserums bei ver-

DEMEISTERS Beiträge 6.

tiert nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. 1881, S. 439.

kteil. aus d. Grenzgeb. d. Mediz. u. Chir. 15.

tration bei Säugetieren.

Molekulare schiedenen Säugetieren weichen auch nach Bugarszky und Tangl 1) nur wenig voneinander ab und das Mittel ist etwa 0,320 Mol pro 1 Liter. Die mittlere Gefrierpunktserniedrigung entspricht auch nahe derjenigen einer Kochsalzlösung von 9 p. m. ( $\Delta = -0.551^{\circ}-0.561^{\circ}$ ), und gegenwärtig wird auch eine solche Lösung als die für Menschen und Säugetiere physiologische Kochsalzlösung bezeichnet.

Anders liegen die Verhältnisse bei Seetieren, die in einem salzreicheren Medium leben. Nach Bottazzi 1) hat das Blut (bezw. die Flüssigkeit der Körperhöhle) der wirbellosen Seetiere einen osmotischen Druck, welcher einer Gefrierpunktserniedrigung von als Mittel  $\Delta = -2,29^{\circ}$ , d. h. gerade derjenigen des Seewassers, in welchem sie leben, entspricht. Bei den Knorpelfischen findet Konzen. man noch fast ähnliche Verhältnisse, während bei den Teleostiern der osmotische Seetleren. Druck des Blutes viel niedriger als der des Seewassers, aber ungefähr um die Hälfte grösser als derjenige des Blutes von Landwirbeltieren ist. Erst bei den Teleostiern tritt also in der Entwickelungsreihe der Seetiere die Unabhängigkeit des osmotischen Druckes des inneren Milieus von dem der Umgebung deutlich zutage.

Molekulare

Zu ähnlichen Resultaten haben die Untersuchungen von Frederico 2) ge-Bei den von ihm untersuchten Evertebraten des Meeres hatte das Blut (die Hämolymphe) dieselbe Molekularkonzentration und denselben Salzgehalt wie das Milieu extérieur. Bei den Plagiostomen hat das Blut bei gleicher Molekularkonzentration einen bedeutend geringeren Salzgehalt als das Meer-Die Gleichheit der Molekularkonzentration wird hier durch den hohen Gehalt des Blutes an Harnstoff hergestellt. Bei allen Knochenfischen des Meer- und Süsswassers und bei Süsswasserkrebsen differierte dagegen das Blut sowohl in bezug auf Molekularkonzentration als Salzgehalt stark von dem Milieu extérieur.

Molekulare Konzentration bei Sectionen.

> Über die Anderungen des osmotischen Druckes, bezw. der molekularen Konzentration des Blutserums unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen wie in Krankheiten liegt allerdings schon ein ziemlich reichliches Untersuchungsmaterial vor, es dürfte jedoch noch zu früh sein, hieraus bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Elektrolyte Elektrolyte.

Im Blutserum kommen, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, sowohl Elektrolyte wie Nicht-Elektrolyte vor. Die letztgenannten sind in erster Linie die Eiweissstoffe und ferner Zucker, Fett, Lezithin, Harnstoff und überhaupt die and Nieht- sogenannten Extraktivstoffe. Die Elektrolyte sind die verschiedenen Ionen und die ungespaltenen Moleküle der Serumsalze. Von den Serumbestandteilen sind es nun bekanntlich die Elektrolyte allein, welche den elektrischen Strom leiten,

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der in diesem Abschnitte über Blutserum zitierten Literatur wird auf das Buch von Hamburger "Osmotischer Drück und Ionenlehre", das ich im übrigen hauptsächlich dieser Darstellung zugrunde gelegt habe, hingewiesen. Vergl. ferner HÖBER, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 1902.

<sup>2)</sup> Arch, de Biol. 20. Zitiert nach Zentralbl. 1. Physiol. 19, S. 21.

die Nicht-Elektrolyte das Leitungsvermögen herabsetzen. Durch Been der Leitfähigkeit des Blutserums hat man auch den Dissoziationsalben berechnen können.

Dissoziationsgrad bezeichnet man (nach ARRHENIUS) das Verhältnis zwischen der ieung vorhandenen Anzahl Ionen und der Ionenzahl, welche bei vollständiger Dissoin ihr enthaltenen Elektrolyte vorhanden sein würde. Da die Leitfähigkeit einer Elektrolyten unter der Voraussetzung, dass die Wanderungsgeschwindigkeit der perschiedener Verdünnung dieselbe ist, durch die Ionenzahl bestimmt wird, kann

Associations grad  $\alpha$  nach der Formel  $\alpha=\frac{\Lambda_{\mathbf{v}}}{\Lambda_{\infty}}$  berechnen. In dieser Formel bemung des Dissociations die Leitungsfähigkeit bei der ursprünglichen Verdünnung (d. h. also die des un-tionsgrades Serums) und  $\Lambda_\infty$  die Leitfähigkeit bei vollständiger Spaltung aller Moleküle in bei hinreichend starker Verdünnung (des Serums) mit Wasser.

h dem nun angedeuteten Prinzipe ist von mehreren Forschern, Buund Tangl, Oker-Blom, Viola, der Dissoziationsgrad des Serums Für das Blutserum gesunder Menschen fand ihn VIOLA Dissozia; Die experimentell für das Serum ermittelten Werte müssen ch Hamburger aus gewissen Gründen regelmässig etwas zu niedrig und nach ihm kann man annehmen, dass der Dissoziationsgrad zwischen 0,82 liegt.

Nicht-Elektrolyte setzen, wie oben bemerkt wurde, die Leitungsfähigkeit herab und REZEY und TANGL soll je 1 g Eiweiss in 100 ccm Blutserum die elektrische it des letzteren um etwa 2,5 p. c. vermindern. Unter Beobachtung dieser Korrektur aus der direkt gefundenen Leitfähigkeit die von den Elektrolyten herrührende, Leitfähigkeit bestimmen. Diese letztere hängt nun teils von den Chloriden und en Achloriden (welche hier fast mit der Menge des Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> identisch sind) ab. der Gehalt des Serums an NaCl durch Analyse ermittelt, so kann man, da die Leitfähigkeit einer gleich konzentrierten NaCl-Lösung aus den Messungen Kohlskannt ist, durch Subtraktion dieser Leitfähigkeit von der korrigierten totalen, die å der Achloride berechnen. Aus diesen Werten berechnet man dann die mole-mentration der Chloride und der Achloride. Die Summe dieser zwei Grössen wird olekularen Konzentration des Serums abgezogen, und als Rest erhält man die Konzentration der Nicht-Elektrolyte.

MARSZKY und TANGL haben nach dem nun in aller Kürze angedeuteten physikalisch-chemische Analysen des Blutserums einiger Säugetiere aus-Sie fanden, dass die molekulare Konzentration als Mittel etwa 0,320 1 Liter beträgt, dass etwa 3/4 sämtlicher gelösten Moleküle des Blutlektrolyte sind, trotzdem das Serum etwa 70-80 p. m. Eiweiss und Analysen. anorganische Stoffe enthält, und ferner, dass von den Elektrolyten auf das NaCl kommen. Weniger vollständige und zum Teil auch m anderen Prinzipe ausgeführte "osmotisch-chemische" Analysen vom 1 gesunder und kranker Menschen sind von VIOLA und BOUSQUET worden.

den bisherigen Alkaleszenzbestimmungen in Blut und Blutserum hat h Titration mit einer Säure die Menge des titrierbaren Alkalis be-Solche Bestimmungen können auch fortwährend nicht entbehrt werden, aber, abgesehen davon, dass die Resultate von der Wahl der Indibhängig sind, keine Aufschlüsse über die wahre Alkaleszenz, indem lich als solche die Konzentration der Hydroxylionen zu verstehen hat. XO2 ist in wässeriger Lösung immer, je nach der Verdünnung mehr

Bestim-

Physika-lisch chemische Analyse.

Physika-lisch

Alkaleszensbe-:immungen i Blut und

oder weniger stark, in Na2+ und CO3 = dissoziiert. Die CO3 =-Ionen verbinden sich zum Teil mit den H+-Ionen des ebenfalls dissoziierten Wassers zu HCO<sub>8</sub>und die entsprechenden OH-Ionen bedingen die alkalische Reaktion. Werden nun durch Zusatz von ein wenig Säure einige der freien HO-Ionen weggenommen, so wird das Gleichgewicht gestört, eine neue Quantität Na CO, wird dissoziiert und dieser Vorgang wiederholt sich nach jedem neuen Säurezusatz, bis alles Karbonat sich dissoziiert hat. Die bei der ursprünglichen Konzentration bestehende Dissoziation des Karbonates, durch welche die Anzahl der OH-Ionen bedingt wird, lässt sich also durch Titration nicht bestimmen. Aus dem Grunde hat HÖBER eine, auf NERNSTS Theorie der Flüssigkeitsketten gegründete physikalisch-chemische Methode zur Alkaleszenzbestimmung ausgearbeitet. Dieselbe Methode ist später mit einigen Verbesserungen und Abweichungen von FARKAS, FRÄNCKEL und HÖBER angewendet worden. Die Untersuchungen dieser Forscher ergaben, dass die Konzentration der Hydroxylionen in Blutserum und Blut fast dieselbe wie in destilliertem Wasser ist, und dass also diese Flüssigkeiten fast neutral sind, ein Verhalten, welches durch die Gegenwart der Kohlensäure bedingt ist. Zu ähnlichen Resultaten war übrigens schon FRIEDENTHAL 1) durch Prüfung des Serums mit Phenolphthalein gekommen.

#### II. Die Formelemente des Blutes.

## Die roten Blutkörperchen.

Bei Menschen und Säugetieren (mit Ausnahme des Lamas, Kamels und deren Verwandten) sind die Blutkörperchen runde, bikonkave Scheiben ohne Membran und Kern. Bei den obengenannten Säugetieren (dem Kamele etc.) wie auch bei Vögeln, Amphibien und Fischen (mit Ausnahme von den Zyklostomen) sind sie dagegen im allgemeinen kernführend, mehr oder weniger elliptisch. Die Grösse ist bei verschiedenen Tieren wechselnd. Beim Menschen haben sie einen Durchmesser von im Mittel 7-8  $\mu$  ( $\mu$  = 0,001 mm) und eine grösste Dicke von 1,9 μ. Sie sind schwerer als das Blutplasma oder Serum und sinken deshalb in diesen Flüssigkeiten unter. In dem entleerten Blute lagern sie sich bisweilen mit den Oberflächen aneinander und können dabei geldrollenähnliche Bildungen darstellen. Die Ursache dieses Phänomens, welches als eine Agglutination aufzufassen ist, hat man noch nicht hinreichend studiert; da aber eine solche Geldrollenbildung auch in dem defibrinierten Blute zustande kommt, hat sie anscheinend nichts mit der Fibrinbildung zu tun.

Die Anzahl der roten Blutkörperchen ist im Blute verschiedener Tierarten wesentlich verschieden. Beim Menschen kommen gewöhnlich, in je 1 cmm, beim Manne 6 Millionen und beim Weibe 4—4,5 Millionen vor.

dote Blutörperchen.

<sup>1)</sup> HÖBER, PFLÜGERS Arch. 81 u. 99; FARKAS, vergl. Bioch. Zentralbl. 1, S. 626; FRÄNCKEL, PFLÜGERS Arch. 96; FRIEDENTHAL, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1 u. 4.

Blutkörperchen bestehen im wesentlichen aus zwei Hauptbestandteilen, em Stroma und dem intraglobularen Inhalte, dessen Hauptbestandteil oglobin ist. Über die nähere Anordnung lässt sich aber gegenwärtig heres sagen, und die Ansichten divergieren mehr oder weniger stark. huptsache stehen jedoch zwei Ansichten einander gegenüber. Nach der teht das Blutkörperchen aus einer Membran, welche eine Hämoglobinaschliesst, nach der anderen stellt das Stroma ein protoplasmatisches, oglobin durchtränktes Gerüstwerk dar. Diese letztere Ansicht lässt sich gut mit der Annahme einer äusseren Begrenzungsschicht vereinbaren. körperchen. nach Hamburger das Stroma ein Protoplasmanetz, in dessen Maschen ige oder halbflüssige rote, zum allergrössten Teil aus Hämoglobin be-Masse sich vorfindet. Diese Masse soll die wasseranziehende Kraft törperchens repräsentieren, und ausserdem hat man sich auch vorzuass die äussere protoplasmatische Begrenzung semipermeabel, d. h. also er permeabel, für gewisse Kristalloide aber nicht permeabel ist. Für hme einer besonderen Hülle oder Begrenzungsschicht sprechen mehrere nungen von Köppe, Albrecht, Pascucci, Rywosch 1) u. a., und es ist er Zweifel, dass diese äussere Schicht sogen. Lipoide, Cholesterin, Lezithin iche Stoffe enthält.

roten Blutkörperchen behalten unverändert ihr Volumen in einer Salzvelche denselben osmotischen Druck wie das Serum desselben Blutes n sie auch in einer solchen Lösung ihre Form verändern, der Kugelr zustreben und auch eine chemische Veränderung erfahren können GER, HEDIN u. a.). Eine solche Salzlösung ist mit dem Blutserum sch<sup>2</sup>) und ihre Konzentration ist (für eine Kochsalzlösung), für Menschen-<sub>Isotonie des</sub> getierblut, rund 9 p. m. NaCl. An Lösungen grösserer Konzentration, otonische Lösungen, geben die Blutkörperchen Wasser ab, bis das • Gleichgewicht hergestellt wird, sie schrumpfen und ihr Volumen wird In Lösungen von geringerer Konzentration, sogen. hypisotoni-Jösungen, quellen sie umgekehrt unter Aufnahme von Wasser und diese kann, wie beim Verdünnen des Blutes mit Wasser, soweit gehen, dass loglobin von dem Stroma sich trennt und in die wässerige Lösung Diesen Vorgang nennt man Hämolyse.

e Hämolyse kann auch durch abwechselndes Gefrierenlassen und ftauen des Blutes wie auch durch Einwirkung verschiedener chemischer m, die als Protoplasmagifte wirken, zustande kommen. Solche Stoffe er, Chloroform, Alkalien, Gallensäuren, Solanin, Saponin und die sehr

Vergl. HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre 1902; KÖPPE, PFLÜGERS 1. 107; ALBRECHT, Zentralbl. f. Physiol. 19; PASCUCCI, HOFMEISTERS Beiträge 6; Zentralbl. f. Physiol. 19.

Die Arbeiten über Isotonie von HAMBURGER, HEDIN, EYKMAN, KÖPPE u. a. und ur über diesen Gegenstand findet man bei HAMBURGER: Osmotischer Druck und

sprunges.

stark hämolytisch wirkenden Saponinsubstanzen überhaupt. Von besonderem Interesse sind ferner die nach Art der Toxine wirkenden Hämolysine. Solche Hämolysine Hämolysine können Stoffwechselprodukte von Bakterien sein, können aber auch denon Ur- von höheren Pflanzen und von Tieren, Schlangen, Kröten, Bienen, Spinnen u. a. gebildet werden. Endlich gehören hierher die sowohl normalerweise in Blutsera vorkommenden wie die immunisatorisch erzeugten globuliziden Stoffe oder Hamolysine.

Die Hämolyse kommt wie es scheint in verschiedenen Fällen in verschiedenartiger Weise zustande. Bei der Hämolyse durch Wasser handelt es sieh wahrscheinlich um ein Verletzen oder Platzen der Begrenzungsschicht, während solche Stoffe wie Äther, Chloroform, Hämolyse. Alkalien, Gallensäuren und Saponinsubstanzeu, welche Lipoide lösen oder mit denselben Verbindungen eingehen, hierdurch den Hernustritt des Hämoglobins ermögliehen (KÖPPE, RANSOM, R. KONERT, PESKIND, PASCUCCI). Auch die Wirkungsweise anderer Hämolysine, wie Schlangengift und Tetanotoxin, scheint mit einer Wirkung auf das Lezithin nahe verknüpft zu sein (KYES, PASCUCCI1).

Stromata der Blut-

Wenn das Hämoglobin durch hinreichend starke Verdünnung mit Wasser von dem sogen. Stroma getrennt worden ist, kann das letztere bei Durchleitung von Kohlensäure, bei vorsichtigem Zusatze von Säure, sauren Salzen, Jodtinktur oder einigen anderen Stoffen verdichtet werden und nimmt dann in mehreren körperchen Fällen die Form des Blutkörperchens wieder an. Diesen Rest, die sogen Schatten oder Stromata der Blutkörperchen, welcher auch direkt im verdünnten Blute mit Methylviolett gefärbt und sichtbar gemacht werden kann (KÖPPE), hat man behufs chemischer Untersuchung zu isolieren versucht. In dem Folgenden soll auch unter dem Namen Stroma nur dieser, nach Entfernung des Hämoglobins und anderer wasserlöslichen Stoffe zurückbleibende Rest verstanden sein.

Zur Isolierung der Stromata der Blutkörperchen kann man zuerst die letzteren in der Weise auswaschen, dass man das Blut mit 10-20 Vol. Kochsalzlösung von 1-2 p. c. verdünnt und dann das Gemenge zentrifugiert oder bei niedriger Temperatur stehen lässt. Dieses Verfahren wird einige Male wieder-Darstellung holt, bis die Blutkörperchen vom Serum befreit worden sind. Die so gereinigten der Stromata. Blutkörperchen werden nach WOOLDRIDGE mit dem 5-6 fachen Volumen Wasser vermischt und dann ein wenig Äther zugesetzt, bis anscheinend vollständige Lösung eingetreten ist. Die Lenkozyten setzen sich allmählich zum Boden, was durch Zentrifugieren beschleunigt werden kann, und die von ihnen getrennte Flüssigkeit wird dann sehr vorsichtig mit einer einprozentigen Lösung von KHSO4 versetzt, bis sie etwa so dickflüssig wie das ursprüngliche Blut wird. Die ausgeschiedenen Stromata werden auf Filtrum gesammelt und rasch

Pascucci<sup>2</sup>) versetzt dagegen den Blutkörperchenbrei mit 15-20 Vol. einer 1/5-gesättigten Ammoniumsulfatlösung, lässt die Blutscheiben sich absetzen, bebert die Flüssigkeit ab, zentrifugiert anhaltend, lässt den Bodensatz - auf flachen Porzellantassen ausgebreitet — bei Zimmertemperatur rasch eintrocknen und wäscht dann mit Wasser bis der Blutfarbstoff und die übrigen löslichen Stoffe ausgelöst worden sind.

Als Bestandteile des Stromas fand Wooldridge Lezithin, Cholesterin, Nukleoalbumin und ein Globulin, welches von Halliburton als Zellglobulin

<sup>1)</sup> KOPPE I. C.; PESKIND, Amer. Journ. of Physiol. 12; RANSOM und KOBERT bei PASCUCCI, HOFMEISTERS Beiträge 6; KYES, Zeitschr. f. physiol, Chem. 41 und Berl. klin. Wochensehr, 1904.

<sup>2)</sup> HOFMEISTERS Beiträge. 6.

iet wurde und nach ihm ein Nukleoproteid ist. Sonst konnten aber von AURTON und FRIEND keine Nukleinsubstanzen, ebensowenig wie Serumund Albumosen, nachgewiesen werden. Nach Pascucci bestehen die a (aus Pferdeblut) zu 1/s aus Cholesterin und Lezithin (neben ein erebrosid) und zu 2/s aus Proteinsubstanzen und Mineralstoffen. Die kernroten Blutkörperchen der Vögel enthalten nach Plosz und HOPPE-SEYLER<sup>1</sup>) n und einen in Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer schleimigen Masse Stromab lenden Eiweisskörper, welcher der in den lymphoiden Zellen vorkommenalinen Substanz (hyaline Substanz von Rovida vergl. S. 143) nahe It zu sein scheint. In der mit Alkohol erschöpften Kernmasse der blutkörperchen fand Ackermann<sup>2</sup>) 3,93 p. c. Phosphor und 17,2 p. c. off, aus welchen Werten er einen Gehalt von 42,10 p. c. Nukleinsäure 7,82 p. c. Histon berechnete. Die kernfreien roten Blutkörperchen sind emeinen sehr arm an Eiweiss und reich an Hämoglobin; die kernhaltigen icher an Eiweiss und ärmer an Hämoglobin als die kernfreien.

fallertartige, dem Aussehen nach fibrinähnliche Eiweissstoffe können Umständen aus den roten Blutkörperchen erhalten werden. inliche Massen hat man beobachtet nach Gefrierenlassen und Wiederaufles Blutkörperchensedimentes, nach starken Entladungen einer Leyden erdurch das Blut, beim Auflösen der Blutkörperchen einer Tierart in dem einer anderen (LANDOIS "Stromafibrin"), d. h. also bei der sog. Häm-tination ination, bei welcher eine Verklumpfung der roten Blutkörperchen zu Haufen ht. Diese Agglutination kann durch Stoffe ähnlicher Art wie die Hämound also durch sowohl normale wie auf immunisatorischem Wege erzeugte pestandteile zustande gebracht werden. Dass es hier um eine auf Kosten tomas stattfindende Fibrinbildung sich handeln würde, ist nicht bewiesen. ir die roten Blutkörperchen des Froschblutes scheint ein Gehalt an Fibrinachgewiesen zu sein (ALEX. SCHMIDT und SEMMER)<sup>3</sup>).

in naher Beziehung zu dem anatomischen und chemischen Bau der Erythrosteht die für den Stoffwechsel im Blute wichtige Frage von der Perität derselben, d. h. von ihrer Aufnahmefähigkeit für verschiedenartige Über diesen Gegenstand liegen Untersuchungen von GRÜNS, EYKMAN, ON, KÖPPE, HÖBER und namentlich von Hamburger und Mitarbeiter Als Ergebnis dieser Untersuchungen hat sich heraus-täteder Rikkerperch on HEDIN vor 4).

1) WOOLDRIDGE, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1881, S. 387; HALLIBURTON U. FRIEND. of Physiol. 10; Halliburton, ebenda 18; Plósz, Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters.

h dass die Blutkörperchen für die gewöhnlichen Zuckerarten, für Arabit fannit und, wie es scheint, auch für die Kationen Ca++, Sr++, Ba++,

<sup>)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

LANDOIS, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1874, S. 421; SCHMIDT, PFLÜGERS Arch. **550—559.** 

Bezüglich der Literatur vergl. man HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre.

Anstansch

Mg++, vollständig impermeabel sind. Dagegen sind sie permeabel für NH4+-Ionen wie für freie Säuren und Alkalien 1). Sie sind ferner permeabel für Alkohole (um so leichter je geringer die Anzahl der Hydroxylgruppen im Molekül ist), Aldehyde (ausgenommen Paraldehyd), Ketone, Ather, Ester, Harnstoff, gallensaure Salze u. a. Wenig permeabel sind sie für Aminosäuren. Den neutralen Kalium- und Natriumsalzen gegenüber verhalten sie sich nach KÖPPE und Hamburger so, dass die Blutkörperchen für die Kationen, K+ und Na+, impermeabel, für die Anionen dagegen permeabel sind, wenn nur ein Austausch von einem Anion, z. B. CO<sub>2</sub> in den Blutkörperchen mit einem Anion in der Aussenflüssigkeit, z. B. Cl-, Br-, NO<sub>3</sub>- usw., möglich ist. Dass die Blutkörperchen unter dem Einfluss der Kohlensäure durchgängig für Anionen werden, hat HÖBER<sup>2</sup>) noch weiter bewiesen. Der Austausch von Ionen unter dem Einflusse der Kohlensäure lässt sich nach Hamburger besonders deutlich an den in Kochsalzlösung aufgeschwemmten, mit CO, behandelten Erythrozyten beobachten, indem nämlich hierbei die Aussenflüssigkeit infolge der Entstehung von Na<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> (durch Einwanderung von Cl--Ionen und Auswanderung von CO<sub>8</sub>=-Ionen) alkalisch wird. Für je 1 zweiwertiges CO<sub>8</sub>=-Ion müssen hierbei zwei einwertige Cl-Ionen einwandern; da aber jedes Ion, mag es ein- oder zweiwertig sein, denselben osmotischen Druck bewirkt, muss der osmotische Druck des Blutkörperchens infolge hiervon ansteigen und dementsprechend eine Quellung durch Wasseraufnahme stattfinden können. Inwieweit aber diese Beobachtungen auf die Blutkörperchen in ihrem Serum, also auf das Blut übertragbar sind, muss weiter geprüft werden (vergl. PETRY, HOFMEISTERS Beiträge 3 S. 247).

Die Mineralstoffe der roten Blutkörperchen sollen im Zusammenhange mit der quantitativen Zusammensetzung der letzteren abgehandelt werden.

Der in grösster Menge vorkommende Bestandteil der Blutkörperchen ist der rote Farbstoff Hämoglobin.

#### Blutfarbstoffe.

In den roten Blutkörperchen kommt nah HOPPE-SEYLERS Ansicht der Farbstoff nicht frei, sondern an eine andere Substanz gebunden vor. Der kristallisierende Farbstoff, das Hämoglobin, bezw. Oxyhämoglobin, welcher aus dem Blute isoliert werden kann, ist nach ihm als ein Spaltungsprodukt dieser Verbindung aufzufassen, und er verhält sich in mehreren Hinsichten anders als die fragliche Verbindung selbst. So ist z. B. letztere in Wasser unlöslich und nicht kristallisierbar. Sie wirkt stark zersetzend auf Hydroperoxyd, ohne dabei selbst oxydiert zu werden; sie zeigt einigen chemischen Reagenzien (wie Kaliumferrizyanid) gegenüber eine grössere Resistenz als der freie Farbstoff und endlich soll sie wesentlich leichter als dieser an das Vakuum ihren locker gebundenen Sauerstoff abgeben. Zum Unterschiede von den Spaltungsprodukten, dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin, nannte Hoppe-Seyler die Blutfarbstoff-

Farbstoffe der Blutkörperchen.

<sup>1)</sup> Zum Teil abweichende Angaben findet man bei HÖBER, PFLÜGERS Arch. 101 u. 102.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch, 102.

ang der venösen Blutkörperchen Phlebin und die der arteriellen Arterin. ındere Forscher wie H. U. Kobert und Bohr 1), welch letzterer den ff in den Blutkörperchen Hämochrom nennt, sind einer ähnlichen Da indessen eine solche Verbindung des Blutfarbstoffes mit einem Stoffe, wie z. B. dem Lezithin, wenn sie überhaupt existiert, nicht näher worden ist, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den freien ff, das Hämoglobin.

des Blutes rührt teils von Hämoglobin und teils von der laren Verbindung desselben mit Sauerstoff, dem Oxyhämoglobin, her. Erstickungsblute findet sich fast ausschliesslich Hämoglobin, im arteriellen anverhältnismässig überwiegend Oxyhämoglobin und in dem venösen des Hämoglobins. in Gemenge der genannten Farbstoffe. Blutfarbstoff findet sich ausserquergestreiften wie auch in einigen glatten Muskeln und endlich auch ang bei verschiedenen Evertebraten. Die Menge des Hämoglobins im enblute kann zwar unter verschiedenen Verhältnissen etwas schwanken, aber im Mittel etwa 14 p. c. oder, auf 1 kg Körpergewicht berechnet, 8,5 g. Das Hämoglobin gehört zu der Gruppe der Proteide und als nächste igsprodukte liefert es, nebst sehr kleinen Mengen von flüchtigen fetten und anderen Stoffen, hauptsächlich Eiweiss, Globin, und einen eisen-1 Farbstoff, Hämochromogen (gegen 4 p. c.), welches bei Gegenwart von off leicht zu Hämatin oxydiert wird.

Spaltungs produkt des H**im**e globins.

Wie zuerst von Schunck und Marchlewski hervorgehoben und namentrch die Arbeiten des letzteren bewiesen wurde, besteht eine nahe Verchaft zwischen dem Chlorophyll und dem Blutfarbstoffe. teren, das Phylloporphyrin steht nämlich in allen wesentlichen Hinsichten Derivate des Blutfarbstoffes, dem Hämatoporphyrin, äusserst nahe. Durch \*\*\*tzte Untersuchungen von Nencki zusammen mit Marchlewski u. Zaleski 2), ee gelang, durch Reduktion sowohl aus dem Blatt- wie aus dem Blutffderivate Hämopyrrol darzustellen, ist dann die biologisch äusserst wichsteache sichergestellt worden, dass Chlorophyll und Blutfarbetoff nahe ver-Stoffe sind, die aus derselben Muttersubstanz aufgebaut werden.

Hämoglobin

Das aus verschiedenen Blutarten dargestellte Hämoglobin hat nicht ganz e Zusammensetzung, was auf das Vorkommen von verschiedenen Hämom hinzudeuten scheint. Leider stimmen jedoch nicht immer die von vernen Forschern ausgeführten Analysen von Hämoglobin derselben Blutart stereinander, was vielleicht von der etwas abweichenden Darstellungs-

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, S. 479; H. U. KOBERT, Das Wirbelin mikro-kristallogr. Hinsicht, Stuttgart 1901; BOHR, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 688. 1) SCHUNCK u. MARCHLEWSKI, Annal. d. Chem. u. Pharm. 278, 284, 288, 290; , Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29; MARCHLEWSKI u. NENCKI, Ber. d. d. Chem. Ge-34; NENCKI u. ZALESKI, ebenda; MARCHLEWSKI, Chem. Zentralbl. 1902, I. S. 1016; 2. Zeitschr. f. physiol. Chem. 87.

methode herrühren kann. Als Beispiele von der Zusammensetzung verschiedener Hämoglobine werden folgende Analysen hier angeführt.

	Hämoglobin von	ı	С	H	N	8	Fe	0	$P_3O_5$	
Zusammen- setsung des Hamo- globins.	Hund		53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	_	(HOPPE-SEYLER)
	<b>d</b> o		54,57	7,22	16,38	0,568	0,336	20,93	_	(JACQUET)
	Pferd		54,87	6,97	17,31	0,650	0,470	19,73	_	(Kossel)
	do		51,15	6,76	17,94	0,390	0,335	23,43	_	(ZINOFFSKY)
	Rind		54,66	7,25	17,70	0,447	0,400	19,543		(HÜFNER)
	Schwein		54,17	7,38	16,23	0 <b>,66</b> 0	0,430	21,360	-	(OTTO)
	do		54,71	7,38	17,43	0,479	0,399	19,602	_	(HÜFNER)
	Meerschweinchen		54,12	7,36	16,78	0,580	0,480	20,680	_	(Hoppe-Seyler)
	Eichhörnchen		54,09	7,39	16,09	0,400	0,590	21,440	-	(do.)
	Gans		54,26	7,10	16,21	0,540	0,430	20,690	0,77	(do.)
	Huhn		52,47	7,19	16,45	0,857	0,335	22,500	0,197	(Jacquet).

Ob der Gehalt des Vogelbluthämoglobins an Phosphor von einer Verunreinigung herrührt oder nicht, ist schwer zu entscheiden. Nach Inoko ist das Gänsebluthämoglobin eine Verbindung zwischen Nukleinsäure und Hämoglobin. In dem Hämoglobin vom Pferde (ZINOFFSKY), Schweine und Rind (HÜFNER) kommen auf je 1 Atom Eisen 2, in dem Hundehämoglobin dagegen (JACQUET) 3 Atome Schwefel. Aus den elementaranalytischen Daten wie auch aus der Menge des locker gebundenen Sauerstoffes hat HÜFNER 1) für das Hundebluthämoglobin das Molekulargewicht 14 129 und die Formel  $C_{686}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ berechnet. Das Rinderhämoglobin hat nach den neueren Bestimmungen von Formel und HÜFNER und JACQUET 2) einen Gehalt von als Mittel 0,336 p. c. Eisen, woraus das Molekulargewicht 16669 berechnet wurde. Das Hämoglobin der verschie-

denen Blutarten hat nicht nur, wie oben gezeigt, eine verschiedene Zusammensetzung, sondern auch eine verschiedene Löslichkeit und Kristallform und einen verschiedenen Kristallwassergehalt, was gewöhnlich durch die Annahme, dass es mehrere verschiedene Hämoglobine gebe, erklärt wird. Diese Annahme hat in neuerer Zeit in Bohr einen eifrigen Vertreter gefunden. Durch fraktionierte Kristallisation von Hunde- und Pferdeblutoxyhämoglobin ist es nämlich BOHR gelungen, Hämoglobinpräparate von ungleicher sauerstoffbindender Fähigkeit und ein wenig verschiedenem Eisengehalte darzustellen. Aus dem Pferdeblute hatte schon früher HOPPE-SEYLER zwei verschiedene Formen von Hämoglobinkristallen erhalten, und aus sämtlichen diesen Beobachtungen zieht Bohr den Schluss, dass das Hāmoglobin derselben Tierart ein Gemenge verschiedener Hämoglobine Diesen Angaben gegenüber hat indessen Hüfner b gezeigt, dass wenigstens im Rinderblute nur ein Hämoglobin vorhanden ist und dass ähnliches wahrscheinlich auch für das Blut mehrerer anderen Tiere gilt.

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 370; JACQUET, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; KOSSEL, ebenda 2, S. 150; ZINOFFRKY, ebenda 10; HÜFNER, Beitr. z. Physiol., Festschr. f. C. LUDWIG 1887, S. 74-81, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 22; OTTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; INOKO, ebenda 18.

<sup>2)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

<sup>3)</sup> BOHR, Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène. Extrait du Bulletin de l'Académie Royale Danoise des sciences. 1890. Vergl. auch Zentralbl. f. Physiol. 4, S. 249; HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; HUFNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

yhämoglobin, früher auch Hämatoglobulin oder Hämatokrigenannt, ist eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Saueruf je 1 Molekül Hämoglobin kommt nach der gewöhnlichen Annahme Qxyhamo sauerstoff; und die Menge locker gebundenen Sauerstoffes, welche von noglobin (von Rindern) gebunden wird, ist von Hüfner 1) zu 1,34 ccm J und 760 mm Hg berechnet) bestimmt worden.

th BOHR liegt die Sache indessen anders. Er unterscheidet je nach der absorbierten nenge vier verschiedene Oxyhamoglobine, nämlich  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Oxyhamoglobin, e dasselbe Absorptionsspektrum zeigen, von denen aber 1 g Hämoglobin resp. zirka 1,7 und 2,7 ccm Sauerstoff bei Zimmertemperatur und einem Sauerstoffdruck von Queckeilber bindet. Das Oxyhämoglobin  $\gamma$  ist das gewöhnliche, welches nach der Darstellungsmethode erhalten wird. Ale  $\alpha$ -Oxyhämoglobin bezeichnet BOHR das ttrocknung des γ-Oxyhāmoglobins erhaltene Kristallpulver. Wird dieses α-Oxyhāmo-Wasser gelöst, so geht es unter Erhöhung des Eisengehaltes (ohne Zersetzung?) in bin über. Eine in einer zugeschmolzenen Röhre aufbewahrte Lösung von  $\gamma$ -Oxyn kann unter nicht näher bekannten Umständen in d-Oxyhämoglobin übergehen. INER 3) handelt es sich indessen hier nur um Gemengen von genuinem und teilweise Hämoglobin.

Verschiedene Oxyhamo globine.

e Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff aufzunehmen, scheint eine 1 von dem Eisengehalte desselben zu sein, und wenn dieser letztere zu 3-0,40 p. c. berechnet wird, würde also 1 Atom Eisen in dem Hämoım nächsten etwa 2 Atomen = 1 Mol. Sauerstoff entsprechen. m Sauerstoffpartiardruck, also mit einer grösseren Masse des Sauernimmt das in Lösung befindliche Hämoglobin mehr Sauerstoff auf, bis ständiger Sättigung von je 1 Mol. Hämoglobin 1 Mol. Sauerstoff ge-Die Reaktion ist aber eine umkehrbare, nach dem Typus 1 (Hb) 1(OHb), und bei vermindertem Sauerstoffdruck muss folglich eine tion unter Abgabe von Sauerstoff und Rückbildung von Hämoglobin en. Das Gleichgewicht zwischen Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Sauerrd also nach dem Massenwirkungsgesetze bestimmt, und auf Grund seiner chungen hatte HÜFNER eine Formel angegeben, nach welcher man für eliebigen Sauerstoffpartiardruck die Relation zwischen Oxyhamoglobin and Hämoglobin (Hb) berechnen könnte. Nach Bohr 8) ist indessen diese nicht hinreichend begründet und entspricht nicht den tatsächlichen Ver-Bohr fand im Gegensatz zu der Voraussetzung Hüfners, dass bei n Sauerstoffspannung die Sauerstoffaufnahme mit der Konzentration der bbinlösung sich ändert und dass eine verdünnte Lösung mehr Sauerstoff, Hämoglobin berechnet, als eine konzentriertere bindet. BOHR hat dann und Seuer-Beziehungen zwischen Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffspannung eine Formel aufgestellt, welche auf der Annahme basiert, dass neben der tion der Sauerstoff-Hämoglobinverbindung auch eine Dissoziation des obins in einer eisenhaltigen und einem eisenfreien Teil stattfindet. Diese welche mit den tatsächlichen Befunden Bohrs gut stimmt, ist indessen

tion des Oxyhämo-

Hämoglobin stoffbin-

Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901. Supplbd. Ebenda 1894.

BOHR, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 682 u. 688; HENRI, Compt. rend. soc. biol. 56.

nur für Hämoglobin und nicht für Blut gültig, indem nämlich nach BOHR der Blutfarbstoff in den Blutkörperchen (das Hämochrom) bei dem Übergange in Hämoglobin verändert wird. Auch HENRI ist auf Grund theoretischer Betrachtungen und noch nicht abgeschlossener Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, dass die HÜFNERsche Formel für die Dissoziation des Oxyhämoglobins nicht brauchbar ist.

Sauerstoffanfnahme YOR Blut und

Der native Farbstoff, das Hämochrom, bindet allerdings nach BOHR in maximo dieselbe Sauerstoffmenge wie das entsprechende Hämoglobin, wenn das letztere ohne eingreifende Mittel dargestellt worden ist; hieraus folgt aber nicht, die Sauerstoffbindung im Hämochrom mit der im Hämoglobin identisch Nach Bohr ist dies wenigstens für niedrige Drucke durchaus nicht der Fall, denn bei niedrigen Sauerstoffspannungen wird mehr Sauerstoff von dem Hamoglobin Blute als von einer entsprechenden Hämoglobinlösung aufgenommen. Die Kurve der Sauerstoffaufnahme liegt also in diesem Falle für die Hämoglobinlösung niedriger als für das Blut. Der Grund hierzu liegt nach Bohn darin, dass die Spannungskurve von der Bindungsweise des eisenhaltigen Teiles des Hämoglobins an den eisenfreien beeinflusst wird und dass diese Bindung infolge Änderungen in dem nicht eisenhaltigen Teile, wie durch Abspaltung von Lezithin usw., ge-Die Spannungskurve des Sauerstoffes im Blute kann also nach BOHR nur durch direkte Versuche am Blute selbst und nicht durch Versuche an Hämoglobinlösungen festgestellt werden.

> Die Klarlegung dieser Verhältnisse ist äusserst wichtig, denn die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes zwischen OHb, Hb und O von dem Massenwirkungsgesetze ist von der allergrössten Bedeutung für die Aufnahme von Sauerstoff in den Lungen und Abgabe desselben in den Geweben. Die Dissoziation des Oxyhämoglobins ermöglicht auch das vollständige Austreiben des Sauerstoffes aus einer Oxyhämoglobinlösung oder dem Blute mittelst des Vakuums oder mittelst Durchleitung von einem indifferenten Gase.

Physikalische Eigenschaften.

Das Oxyhāmoglobin, welches allgemein als eine schwache Säure aufgefasst wird, ist nach GAMGEE 1) rechtsdrehend. Die sp. Drehung für Licht mittlerer Wellenlänge von C ist, was ebenfalls von Kohlenoxydhämoglobin gilt, (α)C = rund + 10°. Das Hämoglobin ist ferner, ebenso wie Kohlenoxydhämoglobin (COHb) und Methämoglobin (MHb), diamagnetisch, während das eisenreiche Hämatin stark magnetisch ist (GAMGEE)<sup>2</sup>). Bei Durchleitung von einem elektrischen Strome durch eine Oxyhämoglobinlösung wird, wie GAMGEE 8) gefunden hat, der Farbstoff erst in kolloidaler, aber noch löslicher Form unverändert an der Anode ausgeschieden und dann allmählich kolloidal an die Kathode über-Dieser Transport des kolloidalen Hämoglobins kann auch durch eine tierische Membran oder durch Pergamentpapier hindurch geschehen. Nach

- 1) HOFMEISTERS Beiträge 4.
- 2) Proceedings of Roy. Soc. 68.
- 8) Ebenda 70.

ist das Hämoglobin wahrscheinlich in solcher kolloidaler Form in den erchen enthalten.

s Oxyhamoglobin ist aus mehreren Blutarten in Kristallen erhalten Die Kristalle sind blutrot, durchsichtig, seideglänzend und können m lang sein. Das Oxyhamoglobin des Eichhörnchenblutes kristallisiert witigen Tafeln des hexagonalen Systems, die übrigen Blutarten dagegen ladeln, Prismen, Tetraeder oder Tafeln, welche dem rhombischen Systeme n¹). Der Gehalt an Kristallwasser ist in verschiedenen Oxyhämoglobinen hiedener, 3-10 p. c. Bei niedriger Temperatur über Schwefelsäure vollgetrocknet, können die Kristalle ohne Zersetzung auf 110-115° C Bei höherer Temperatur, etwas über 160° C, zersetzen sie sich, nen Geruch nach verbranntem Horne ab und hinterlassen nach vollr Verbrennung eine aus Eisenoxyd bestehende Asche. Die Oxyhämoistalle der schwer kristallisierenden Blutarten, wie Menschen-, Rinderhweineblut, sind in Wasser leicht löslich. Schwerer löslich sind in r Ordnung die leicht kristallisierenden Oxyhämoglobine aus Pferde-, Eichhörnchen- und Meerschweinchenblut. In sehr verdünnter Lösung talikarbonat löst sich das Oxyhämoglobin leichter als in reinem Wasser e Lösung scheint etwas haltbarer zu sein. Bei Gegenwart von ein wenig Alkali wird das Oxyhämoglobin jedoch rasch zersetzt. In absolutem Löslichkei können die Kristalle ohne Entfärbung unlöslich werden. Nach NENCKI<sup>2</sup>) le dabei in eine isomere oder polymere Modifikation, von ihm Parahämorenannt, übergehen. In Äther, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlendas Oxyhāmoglobin unlöslich.

Oxyhimokristalle.

ine Lösung von Oxyhämoglobin in Wasser wird von vielen Metallsalzen, ber von Bleizucker oder Bleiessig gefällt. Beim Erwärmen der wässerigen zersetzt sich das Oxyhämoglobin bei gegen 70° C, und bei hinreichend Erhitzen spalten sich hauptsächlich Eiweiss und Hämatin ab. Ebenso Verhalten leicht von Säuren, Alkalien und mehreren Metallsalzen zersetzt. ch mit mehreren Eiweissreagenzien die gewöhnlichen Eiweissreaktionen, rst eine Zersetzung mit Abspaltung von Eiweiss stattfindet. Das Oxybin wirkt ebensowenig wie die anderen Blutfarbstoffe direkt oxydierend Dagegen hat es, wie alle eisenhaltigen Blutfarbstoffe, die nt als Katalysator ("Ozonüberträger") bei gleichzeitiger Anwesenheit toxydhaltigen Reagenzien, wie Terpentinöl, Guajaktinktur zu bläuen. ine genügend verdünnte Lösung von Oxyhämoglobin, bezw. von arteriellem igt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen zwischen den Frauen-

Es Reagenzier

Die Beobachtung von UHLIK (PFLÜGERS Arch. 104), dass das Pferdebluthämoglobin hexagonalen, sechsseitigen Tafeln kristallisieren kann, scheint nicht auf Oxyhämoandern auf Hämoglobin sich zu beziehen.

NENCKI u. SIEBER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 18. Nach Krüger (vergl. Bioch. I. S. 40 u. 463) soll dus Hämoglobin sowohl durch Alkohol wie durch Chloroform råndert werden.

des Oxyhli-moglobins.

HOFERSchen Linien D und E. Der eine Streifen a, welcher weniger breit, aber dunkler und schärfer ist, liegt an der Linie D, der zweite, breitere aber weniger scharf begrenzte und weniger dunkle Streifen & liegt bei E. Die Mitte des ersten Streifens entspricht einer Wellenlänge  $\lambda = 578,1$ , die des zweiten  $\lambda =$ 541,7. Diese Streifen sind noch bei einem Gehalte von 0,1 p. m. Oxyhämoglobin in einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke sichtbar. Bei stärkerer Verdünnung verschwindet erst der Streifen \( \beta \). Bei zunehmender Konzentration der Lösung werden die zwei Streifen breiter, der Zwischenraum zwischen ihnen wird kleiner oder schwindet ganz, und gleichzeitig werden die blauen und violetten Teile des Spektrums mehr verdunkelt. Durch sein Verhalten zu reduzierenden Stoffen (vergl. unten) kann das Oxyhämoglobin, zum Unterschiede von anderen Farbstoffen mit ähnlichem Absorptionsspektrum, noch weiter erkannt werden 1).

Die Beobachtung von PIETTRE und VILA, dass sogen. lackfarbiges Blut und Oxyhamoglobinlösungen in dickeren Schichten ausser den gewöhnlichen zwei Streifen auch einen dritten in Rot ( $\lambda = 634$ ) zeigen können, beruht allem Anscheine nach, wie auch VILLE u. DERRIEN 2) behaupten, auf einer teilweisen Bildung von Methämoglobin.

Zur Darstellung der Oxyhāmoglobinkristalle ist eine grosse Zahl von verschiedenen Verfahrungsweisen angegeben worden, welche indessen in den Hauptzügen mit dem folgenden, von HOPPE-SEYLER angegebenen Verfahren übereinstimmen. Die gewaschenen Blutkörperchen (am besten aus Hunde-oder Pferdeblut), werden mit 2 Vol. Wasser ausgerührt und dann mit Äther ge-Darstellung, schüttelt. Nach Abgiessen des Äthers und Verdunstenlassen des von der dunkel lackfarbigen Blutlösung zurückgehaltenen Äthers in offenen Schalen an der Luft kühlt man die filtrierte Blutlösung auf 0° C ab, setzt 1/4 Vol. ebenfalls abgekühlten Alkohols unter Umrühren zu und lässt einige Tage bei -50 bis —10° C stehen. Die abgeschiedenen Kristalle können durch Auflösung in Wasser von etwa 35° C, Abkühlen und Zusatz von abgekühltem Alkohol, wie oben, wiederholt umkristallisiert werden. Zuletzt werden sie mit abgekühltem alkoholhaltigem Wasser (1/4 Vol. Alkohol) gewaschen und im Vakuum bei 00 C oder einer niedrigeren Temperatur getrocknet 3).

Zur Darstellung von Oxyhämoglobinkristallen im kleinen aus leicht kri-Darstellung stallisierenden Blutarten ist es oft genügend, ein Tröpfchen Blut auf dem Objektder Oxyha-glase mit ein wenig Wasser anzurühren und das Gemenge dermassen eintrocknen kristalle. zu lassen, dass der Tropfen von einem eingetrockneten Ringe umgeben ist. Nach dem Auflegen des Deckgläschens treten dann allmählich, von dem getrockneten Ringe ausgehend, Kristalle auf. Noch sicherer kommt man zum Ziele, wenn man ein wenig, mit etwas Wasser vermischtes Blut in einem Reagenzglase mit Äther schüttelt und dann einen Tropfen der unteren dunkelgefärbten Flüssigkeit wie oben auf dem Objektglase behandelt.

Hämoglobin, auch reduziertes Hämoglobin oder pourple Cruorin

<sup>1)</sup> Über die Absorption der ultravioletten Strahlen durch Blutfarbstoff liegt in der Zeitschr. f. Biologie 84 eine Untersuchung von GAMGEE vor. (Hier sind auch frühere Untersuchungen berücksichtigt worden.)

<sup>2)</sup> PIETTRE u. VILA, Compt. rend. 140; VILLE u. DERRIEN ebenda 140.

<sup>3)</sup> Bezüglich der Darstellung des Oxyhämoglobins vergl. man ferner: HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Aufl.; die in der Fussnote 1, S. 198 zitierten Arbeiten und SCHUURMANNS-STEKHOVEN, Zeitschr. f. physiol. Chemie 83, S. 296; vergl. auch BOHR, Skand, Arch. f. Physiol. 8.

) genannt, kommt nur in sehr geringer Menge in dem arteriellen, in Hamoglobi Menge in dem venösen Blute und als überwiegender Blutfarbstoff in ckungsblute vor.

Hämoglobin ist viel leichter löslich als das Oxyhämoglobin und es halb nur schwierig in Kristallen erhalten werden. Diese Kristalle r Regel den entsprechenden Oxyhamoglobinkristallen isomorph, sind ler, haben einen Stich ins Bläuliche oder Purpur und sind bedeutend Das Hämoglobin aus Pferdeblut hat UHLIK<sup>2</sup>) auch nalen, sechsseitigen Tafeln erhalten. Die Lösung in Wasser ist, einer elobinlösung von derselben Konzentration gegenüber, dunkler, mehr ir purpurfarbig. Sie absorbiert weniger stark die blauen und violetten Farbe und len im Spektrum, absorbiert aber stärker das Licht in den zwischen C des Hamo legenen Teilen desselben. Bei passender Verdünnung zeigt die Lösung rum einen einzigen, breiten, nicht scharf begrenzten Streifen zwischen dessen dunkelste Stelle der Wellenlänge  $\lambda = 555$  entspricht. Dieser iegt jedoch nicht mitten zwischen D und E, sondern ist nach dem roten Spektrums etwas über die Linie D verschoben. Eine Hämoglobinlösung gierig Sauerstoff aus der Luft auf und geht in eine Oxyhämoglobin-

globius.

e Lösung von Oxyhämoglobin kann leicht durch Anwendung von dem durch Hindurchleiten von einem indifferenten Gase oder durch Zusatz reduzierenden Substanz, z. B. einer ammoniakalischen Ferrotartratie Stokessche Reduktionsflüssigkeit), in eine Lösung mit dem Spektrum oglobins übergeführt werden. Wird eine Oxyhämoglobinlösung oder Blut in einem zugeschmolzenen Glasrohre aufbewahrt, so findet auch k eine Sauerstoffzehrung und Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämo-Darstellung Hat die Lösung eine genügende Konzentration, so kann dabei, des Hamo-globins. ger Temperatur, eine Kristallisation von dem Hämoglobin in dem ittfinden (HÜFNER) 8).

mdohämoglobin. Ludwig und Siegfried ) haben die Beobachtung gemacht, welches mit Hydrosulfit bis zum vollständigen Verschwinden des Oxyhämoglobinand Auftreten eines reinen Hämoglobinspektrums reduziert worden, noch reichliche merstoff an das Vakuum abgibt. In derselben Weise verhält sich auch Blut, ktelst Durchleitens von einem Wasserstoffstrome zum Verschwinden des Oxyhamo-hamoglobir rums reduziert worden ist. Es gibt also angeblich eine lockere Verbindung zwischen und Sauerstoff, welche das Spektrum des Hämoglobins zeigt, und diese Verbin-n Ludwig und Siegfried Pseudohämoglobin genannt. Das Pseudohämoglobin die Verff. als eine Zwischenstufe zwischen dem Hämoglobin und dem Oxyhamoder Reduktion des letzteren. Das Vorkommen eines Pseudohämoglobins scheint sicher bewiesen zu sein 5).

**thämoglobin** nennt man einen Farbstoff, welcher leicht aus dem lobin als Umsetzungsprodukt entsteht, und welchen man dement-

it. nach Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 8, S. 230. VLUGERS Arch. 104.

eitschr. f. physiol. Chem. 4. Vergl. auch UHLIK l. c.

BOIS-REYMONDS Arch, 1890. Physiol, Abt. S. 185. Vergl. such Ivo Novi, Arch. 56.

ergl. Hüfner, Du Bois-Reymonds Arch. 1894, S. 140.

Methamoglobin. sprechend in bluthaltigen Transsudaten und Zystenflüssigkeiten, im Harne bei Hämaturie oder Hämoglobinurie, wie auch im Harne und Blute bei Vergiftungen mit Kaliumchlorat, Amylnitrit oder Alkalinitrit und mehreren anderen Stoffen gefunden hat.

Das Methämoglobin enthält keinen Sauerstoff in molekularer oder dissoziabler Bindung, aber dennoch scheint der Sauerstoff für die Entstehung des Methämoglobins insoferne von Bedeutung zu sein, als das Methämoglobin zwar aus Oxyhämoglobin, nicht aber aus Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff oder oxydierenden Agenzien entsteht. Wird arterielles Blut in ein Rohr eingeschmolzen, so verbraucht es allmählich seinen Sauerstoff, es wird venös und bei dieser Sauerstoffzehrung wird ein wenig Methämoglobin gebildet. Dasselbe findet bei Zusatz von sehr wenig Säure zu dem Blute statt. Bei der spontanen Zersetzung des Blutes wird etwas Methämoglobin gebildet und bei Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, Ferrizyankalium, Chloraten, Nitriten Nitrobenzol, Pyrogallol, Brenzkatechin, Azetanilid und vielen anderen Stoffen auf das Blut findet ebenfalls eine reichliche Methämoglobinbildung statt.

Entetehung des Methämoglobins.

Nach den Untersuchungen von Hüfner, Külz und Otto 1) enthält das Methämoglobin dieselbe Menge Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, aber fester gebunden. Bei der Einwirkung von Ferrizyankalium oder Kaliumpermanganatauf Oxyhämoglobin wird in erster Linie 1 Mol. Sauerstoff, d. h. also die ganze Menge des locker gebundenen Sauerstoffes, abgespalten und bei der dann folgenden Methämoglobinbildung werden entweder zwei Sauerstoffatome (Haldane) oder zwei Hydroxylgruppen gebunden (Hüfner, v. Zeynek) 2). Von reduzierenden Stoffen wird eine Methämoglobinlösung zu Hämoglobin reduziert. Nach Jäderholm und Saarbach soll hierbei als Zwischenstufe Oxyhämoglobin entstehen, was indessen von anderen (Hoppe-Seyler und Araki) 3) bestritten wurde.

Methämoglobinbildung und Sauerstoff.

Die Menge des von 1 g Methämoglobin aufgenommenen Stickoxydes beträgt nach HÜFNER und REINBOLD<sup>4</sup>) 2,685 ccm.

Methāmoglobin. Das Methämoglobin kristallisiert, was zuerst von HÜFNER und OTTO gezeigt wurde, in braunroten Nadeln, Prismen oder sechsseitigen Tafeln. Es löst sich leicht in Wasser; die Lösung ist braun gefärbt und wird durch Alkalizusatz schön rot. Die Lösung der reinen Substanz wird nicht von Bleiessig allein, wohl aber von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Das Absorptionsspektrum einer wässerigen oder angesäuerten Lösung von Methämoglobin ähnelt nach JÄDERHOLM und BERTIN-SANS sehr demjenigen des Hämatins in saurer Lösung, unterscheidet sich aber leicht von diesem dadurch, dass es bei Zusatz

<sup>1)</sup> Vergl. Otto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7.

<sup>2)</sup> HALDANE, Journ. of Physiol. 22; v. ZEYNEK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; HUFNER, ebenda

<sup>3)</sup> JÄDERHOLM, Zeitschr. f. Biologie 16; SAARBACH, PFLÜGERS Arch. 28; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

<sup>4)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904 Suppl.

Alkali und einer reduzierenden Substanz in das Spektrum des redu- Spektrum des Metha Imoglobins übergeht, während eine Hämatinlösung unter denselben moglobins. a das Absorptionsspektrum einer alkalischen Hämochromogenlösung In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin zwei Abreifen, welche den zwei Oxyhämoglobinstreifen ähnlich sind, von r dadurch sich unterscheiden, dass der Streifen β stärker als α ist. n Streifen a und mit ihm wie durch einen Schatten verbunden liegt , schwacher Streifen zwischen C und D, nahe bei D. Nach anderen , Araki und Dittrich, zeigt indessen eine neutrale oder schwach hämoglobinlösung nur einen charakteristischen Streifen a zwischen C pssen Mitte etwa  $\lambda = 634$  entspricht. Die zwei Streifen zwischen sollen nur bei Verunreinigung mit Oxyhämoglobin zu sehen sein

Angaben über die Einwirkung von Fluornatrium auf Hämoglobin und Methämoetwas streitig 2).

hämoglobin erhält man leicht in Kristallen, wenn eine konzentrierte on Oxyhämoglobin mit nur so viel einer konzentrierten Ferrizyankalium-Darstellung rsetzt wird, dass die Mischung porterbraun wird. Nach dem Abkühlen des Metha-moglobins. setzt man 1/4 Vol. abgekühlten Alkohols zu und lässt einige Tage Die Kristalle kann man leicht aus Wasser durch Zusatz von ımkristallisieren und reinigen.

mmethämoglobin (Zyanhämoglobin) ist nach HALDANE identisch mit dem thamoglobin (Bock), welches durch Einwirkung von Sonnenlicht auf ferri-haltiges Methämoglobin entsteht. Es ist zuerst von R KOBERT genauer beschrieben Zyanmetha-ZEYNEK<sup>3</sup>) kristallisiert erhalten worden. Es entsteht sofort in der Kälte bei moglobin. von Zyanwasserstofflösung auf Methämoglobin, dagegen bei Einwirkung auf pbin erst bei Körpertemperatur. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen Spektrum, welches demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich ist.

dhämoglobin ist ein aus Blutfarbstoff durch Einwirkung sehr schwacher Säuren F Farbstoff, welcher nach HARNACK 1) nicht, wie man früher annahm, mit dem bin identisch ist.

**blenoxydhämoglobin** 5) nennt man eine molekulare Verbindung 1 Mol. Hämoglobin und 1 Mol. CO, die nach HÜFNER<sup>6</sup>) auf je oglobin 1,34 ccm Kohlenoxyd (auf 0° und 760 mm Hg reduziert) oxydhämo-Diese Verbindung ist fester als die Sauerstoffverbindung des Hämo-Der Sauerstoff wird infolge hiervon leicht aus dem Oxyhamoglobin

Kohlen-

ADERHOLM 1. c.; BERTIN-SANS, Compt. rend. 106; DITTRICH, Arch. f. exp. Path. 🕽; MENZIES, Journ. of Physiol. 17. Wichtige Literaturangaben über Methämost man bei OTTO, PFLÜGERS Arch. 81.

PIETTRE u. VILA, Compt. rend. 140; VILLE u. DERRIEN ebenda 140.

IALDANE, Journ. of Physiol. 25; BOCK, Skand. Arch. f. Physiol. 6; KOBERT, Arch. 82; v. ZEYNEK, Zeitschr, f. physiol, Chem. 33.

Seitschr. f. physiol. Chem. 26.

Iinaichtlich des Kohlenoxydhämoglobins vergl. man besonders: HOPPE-SEYLER, Med. preuch., S. 201. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864 u. 1865 und Zeitschr. f. mem. 1 u. 18.

Du Bois-Reymonds Arch. 1894. Über die Dissoziationskonstante des Kohlenoxyds ebenda 1895. Über widersprechende Angaben von SAINT-MARTIN u. a. und erlegung siehe man HÜFNER, Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1903.

durch Kohlenoxyd verdrängt und hierdurch erklärt sich die giftige Wirkung des Kohlenoxydes, welches also durch Austreiben des Blutsauerstoffes tötet. Über die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff bei verschiedenen Partiardrücken der beiden Gase in der Luft liegen wichtige Untersuchungen von HÜFNER 1), deren Resultate auch tabellarisch zusammengestellt sind, vor.

Verhalten. zu Gasen. Durch das Vakuum wie durch anhaltendes Durchleiten von einem indifferenten Gase oder von Sauerstoff oder Stickoxydgas kann das Kohlenoxyd ausgetrieben werden, und es werden in diesen Fällen bezw. Hämoglobin, Oxyhämoglobin oder Stickoxydhämoglobin gebildet. Durch Ferrizyankalium wird das Kohlenoxyd ausgetrieben und es entsteht Methämoglobin (HALDANE)<sup>2</sup>).

Das Kohlenoxydhämoglobin entsteht beim Sättigen von Blut oder einer Hämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, und es kann nach demselben Prinzipe wie das Oxyhämoglobin in Kristallen gewonnen werden. Diese Kristalle sind den Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber schwerer löslich, beständiger und mehr ins Blaurot gefärbt. Für den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins ist dessen Absorptionsspektrum von grosser Bedeutung. Dieses Spektrum zeigt zwei Streifen, welche denjenigen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich, aber etwas mehr nach dem violetten Teile des Spektrums verschoben sind. Die Mitte des ersteren entspricht  $\lambda = 572$ , die des zweiten  $\lambda = 536$ . Diese Streifen verändern sich nicht mehr merkbar durch Zusatz von reduzierenden Stoffen, was ein wichtiger Unterschied von dem Oxyhamoglobin ist. Enthält das Blut gleichzeitig Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin, so erhält man nach Zusatz von reduzierender Substanz (ammoniakalischer Ferrotartratlösung) ein von Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin herrührendes, gemischtes Spektrum.

Eigenschaften und Absorptionsspektrum.

Hoppe-Seylers Natron-

probe.

Zum gerichtlich-chemischen Nachweise von Kohlenoxydhämoglobin ist eine Menge von Proben vorgeschlagen worden. Eine solche, ebenso einfache wie bewährte Probe ist die Hoppe-Seylersche Natronprobe. Das Blut wird mit dem doppelten Volumen Natronlauge von 1,3 spezifischem Gewicht versetzt. Gewöhnliches Blut wandelt sich dabei in eine schmutzig braune Masse um, welche, auf einen Porzellanteller aufgestrichen, braun mit einem Stiche ins Grünliche ist. Kohlenoxydblut gibt dagegen unter ähnlichen Verhältnissen eine schön rote Masse, welche, auf Porzellan aufgestrichen, eine schöne rote Farbe zeigt. Mehrere Modifikationen dieser Probe sind vorgeschlagen worden. Ein anderes, sehr gutes Reagenz ist Gerbsäure, welche mit verdünntem normalem Blut einen braungrauen, mit Kohlenoxydblut dagegen einen hell karmoisinroten Niederschlag gibt 3).

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. und Pharm. 48.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol. 22.

<sup>3)</sup> Bezüglich dieser Probe (von KUNKEL) und anderer solchen wird auf die Arbeit von KOSTIN (PFLÜGERS Arch. 84), wo man ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet, hingewiesen.

es nach BOHR mehrere Oxyhamoglobine gibt, so soll es auch nach BOHR und sehrere Kohlenoxydhämoglobine von verschiedenem Kohlenoxydgehalt geben. Wie globin nach BOHR und TORUP (vergl. unten) gleichzeitig Sauerstoff und Kohlenen kann, so soll es nach. BOCK Kohlenoxyd und Kohlensäure gleichzeitig und unvoneinander binden können.

hlenoxydmethämoglobin soll nach WEYL und v. ANREP bei der Einwirkung mpermanganat auf Kohlenoxydhämoglobin entstehen, was indessen von BERTIN-SANS a entsteht. Die Lösung hat eine grünlich rote, schmutzige Farbe und zeigt zwei entsteht. Die Lösung hat eine grünlich rote, schmutzige Farbe und zeigt zwei oxyd- un satreifen swischen C und D. Dieser Farbstoff soll die grünliche Farbe auf der faulenden Fleisches bedingen. Etwas anders liegen nach HARNACK<sup>3</sup>) die Verhältsteht. an man Schwefelwasserstoff durch sauerstofffreie Lösungen von Hämoglobin (oder rdhamoglobin) leitet. Das hierbei gebildete Sulfhamoglobin zeigt einen Streifen rischen C und D.

hlensäurehämoglobin, Karbohämoglobin. Auch mit Kohlenht das Hämoglobin nach Bohr und Torup 4) molekulare Verbindungen n Spektra demjenigen des Hämoglobins ähnlich sind. Nach Bohn gibt verschiedene Karbohāmoglobine, nämlich α-, β- und γ-Karbohāmoglobin, en je 1 g bei + 18°C und 60 mm Hg-Druck bezw. 1,5, 3 und 6 ccm i 0° und 760 mm gemessen) binden soll. Wird eine Hämoglobinlösung r Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure geschüttelt, so nimmt nach as Hāmoglobin in lockerer Verbindung sowohl Sauerstoff als Kohlen-slureham t, unabhängig voneinander, als ob jedes Gas für sich allein da wäre. laubt deshalb, dass die beiden Gase an verschiedene Teile des Hämonämlich der Sauerstoff an den Farbstoffkern und die Kohlensäure an eisskomponenten, gebunden sind. BOHR hat auch eine Gleichgewichtsür die Kohlensäureabsorption des Hämoglobins bei verschiedenen Kohlennnungen angegeben, und die nach der Formel berechneten Werte sehr gut mit den direkt gefundenen überein. Zu beachten ist jedoch, sh Torup das Hämoglobin, wenigstens zum Teil, leicht unter Abscheim etwas Eiweiss durch Kohlensäure zersetzt werden kann.

ickoxydhämoglobin ist eine ebenfalls kristallisierende molekulare Verwelche noch fester als das Kohlenoxydhämoglobin ist. Die Lösung mei Absorptionsstreifen, welche weniger scharf und mehr blass als die mydhämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind wie diese aber durch zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind wie diese aber durch zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind wie diese aber durch zusatz von reduzierenden hämoglobinstreifen sind wie diese aber durch zusatz von reduzierenden sind wie diese aber durch zusatz von reduzieren durch zusatz von reduzieren zusatzen zusatz von reduzieren zusatz von reduzieren zusatzen zusatzen zusatzen zusatzen zusat nicht verschwinden. Das Hämoglobin geht auch mit Azetvlen eine are Verbindung ein.

morrhodin hat LEHMANN einen in Alkohol und Äther löslichen, schön roten genannt, welcher aus Fleisch und Fleischwaren mit siedendem Alkohol extrahierbar wie es scheint, durch Einwirkung sehr kleiner Nitritmengen entsteht. Bei mit Phenyl-(vergifteten Tieren isolierte Lewin b) aus dem Blute einen Farbstoff, den er Hämo-

Zentralbl. f. Physiol. 8 und Malys Jahresber. 25.

v. Anrep, Du Bois-Reymonds Arch. 1880; Sans u. Moitessier, Compt. rend. 118. Med. chem. Untersuch., S. 151. Vergl. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14;

BOHR, Extrait du Bull. de l'Acad. Danoise 1890. Zentralbl. f. Physiol. 4 u. 17 MALYS Jahresber, 17.

K. B. LEHMANN, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1899; LEWIN, Compt

farbstoffe.

Denatu- verdin genannt hat. Durch Erhitzen einer mit Alkohol gemischten und mit etwas Kalilauge rierte Blut-farbstoff, versetzten Blutfarbstofflösung auf 60° kann man nach v. KLAVEREN einen Farbstoff, von ihm Kathamoglobin, von ARNOLD 1) aber, welcher als erster ihn erhielt, neutrales Hämatin genannt, erhalten, welcher unter Abspaltung eines eisenhaltigen Komplexes entsteht. Dieser Farbstoff enthält noch Eiweiss, ist aber ärmer an Eisen als Hämoglobin oder Methämoglobin und stellt gewissermassen ein Zwischenglied bei dem Übergange des letzteren in Hämatin dar.

> Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe. Als Hauptprodukte liefert das Hämoglobin, wie oben gesagt, bei seiner Zersetzung Eiweiss, welches man Globin genannt hat (PREYER, SCHULZ), und eisenhaltigen Farbstoff. LAWROW entstehen hierbei 94,09 p. c. Eiweiss, 4,47 p. c. Hämatin und 1,44 p. c. andere Stoffe. Das Globin, welches von Schulz<sup>2</sup>) isoliert und näher untersucht wurde, zeichnet sich den meisten anderen Eiweissstoffen gegenüber durch einen hohen Kohlenstoffgehalt, 54,97 p. c. bei 16,89 p. c. Stickstoff, aus. ist unlöslich in Wasser, aber äusserst leicht löslich in etwas Säure oder Alkali. In Ammoniak wird es bei Gegenwart von Chlorammonium nicht gelöst. petersäure fällt es in der Kälte, nicht aber in der Wärme. Es kann durch Erhitzen koaguliert werden, das Koagulum ist aber leicht löslich in Säuren. Hauptsächlich auf Grund dieser Reaktionen wird es von Schulz als ein Histon betrachtet.

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe.

> Bei hydrolytischer Spaltung liefert das Globin (aus Pferdeblut) nach ABDERHALDEN 3) die gewöhnlichen Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe und besonders viel Leuzin, 29 p. c. Bemerkenswert ist es ferner, dass es bedeutende Mengen Histidin, 10,96 p. c., gab, während die Menge des Arginins und Lysins bezw. nur 5,42 und 4,28 p. c. war.

> Der abgespaltene Farbstoff ist je nach den Verhältnissen, unter welchen die Spaltung stattfindet, verschieden. Findet die Zersetzung bei Abwesenheit von Sauerstoff statt, so erhält man einen Farbstoff, welcher von HOPPE-SEYLER Hämochromogen, von anderen Forschern (STOKES) reduziertes Hämatin genannt worden ist. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird das Hämochromogen rasch zu Hämatin oxydiert, und man erhält deshalb in diesem Falle als farbiges Zersetzungsprodukt einen anderen Farbstoff, das Hämatin. Wie das Hämochromogen durch Sauerstoff leicht in Hämatin übergeführt wird, so kann letzteres umgekehrt durch reduzierende Stoffe in Hämochromogen zurückverwandelt werden.

Hamochromegen.

Das Hämochromogen ist von HOPPE-SEYLER 1) entdeckt worden. Es ist nach ihm die gefärbte Atomgruppe des Hämoglobins und seiner Verbindungen mit Gasen, und diese Atomgruppe ist in dem Farbstoffe mit Eiweiss verbunden. Die charakteristischen Lichtabsorptionen hängen von dem Hämochromogen ab, und diese Atomgruppe ist es auch, welche in dem Oxyhämoglobin 1 Mol. Sauerstoff und in dem Kohlenoxydhämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd auf je 1 Atom Eisen bindet. Das Hämochromogen entsteht aus einer alkalischen Hämatin-

<sup>1)</sup> v. KLAVEREN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33; ARNOLD, ebenda 29.

<sup>2)</sup> LAWROW, ebenda 26; SCHULZ, ebenda 24; PREYER, Die Blutkristalle. Jena 1871.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 87.

<sup>4)</sup> Ebenda 18.

ch Einwirkung reduzierender Stoffe. Durch Reduktion von Hämatin lakhaltigem Alkohol mittelst Hydrazin hat v. Zeynek 1) die braunoniakverbindung in festem Zustande erhalten.

Hämochromogen verbindet sich, wie HOPPE-SEYLER als erster zeigte, Kohlenoxyd. Diese Verbindung, welche in wässeriger Lösung ein von dem Aussehen des Oxyhämoglobins zeigt, ist von PREGL<sup>2</sup>) in stande als ein dunkelviolettes, in absolutem Alkohol unlösliches Pulver Hämoworden. Im Gegensatz zu dem Hämoglobin bindet das Hämochron Sauerstoff fester als das Kohlenoxyd. Die Annahme HOPPEdass diese Verbindung auf 1 Mol. Hämochromogen und also auf Eisen 1 Mol. Kohlenoxyd enthält, ist von Hüfner und Küster und L 8) experimentell bestätigt worden.

alkalische Hämochromogenlösung ist schön kirschrot. Sie zeigt zwei, STOKES beschriebene Absorptionsstreifen, von denen der eine, welcher kel ist und dessen Mitte  $\lambda=556,4$  entspricht, zwischen D und E Spektrum des Häme der andere, welcher breiter, aber weniger dunkel ist, die FRAUEN-chromogens en Linien E und b einschliesst. Die Mitte dieses Streifens entspricht Henlänge von  $\lambda = 520,4$ . In saurer Lösung zeigt das Hämochromogen ken, die jedoch nach JÄDERHOLM 4) von einem Gemenge von Hämound Hämatoporphyrin (vergl. unten), das letztere durch eine teiletzung infolge der Einwirkung der Säure entstanden, herrühren sollen. einer oxalsäurehaltigen Lösung von Hämatin in Alkohol erhielt nach Austreiben der Luft durch H-Gas, mittelst Zinkstaub allmählich b Lösung von reduziertem Hämatin (Hämochromogen). Diese Lösung en Absorptionsstreifen zwischen D und E.

Hämochromogen kann bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff hwirkung von Natronlauge auf Hämoglobin bei 100° C in Kristallen werden (HOPPE-SEYLER). Bei Zersetzung von Hämoglobin mit Säuren, kändlich ebenfalls bei gehindertem Luftzutritt, erhält man gewöhnlich behromogen von ein wenig Hämatoporphyrin verunreinigt. Eine alkalihochromogenlösung erhält man leicht durch Einwirkung von einer redu-Substanz (der Stokesschen Reduktionsflüssigkeit) auf eine alkalische Darstellung Zur Darstellung des Hämochromogens eignet sich besonders des Hämochromogens noniakalische Hämatinlösung, die mit Hydrazin reduziert wird. Eine the, alkalische Hydrazinlösung ist auch von Riegler 6) als Reagens brbstoff, welches hierbei in Hämochromogen übergeht, empfohlen worden. matin, auch Oxyhämatin genannt, findet man bisweilen in alten aten. Es entsteht auch bei Einwirkung von Magen- und Pankreas-Oxyhämoglobin und findet sich deshalb auch in den Darmentleerungen

ń

Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

Ebenda 44.

HUFNER u. KUSTER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Suppl. PREGL l. c.

Nord. Med. Arkiv 16.

Journ: of Physiol. 82 (February-Heft S. XII).

Leitschr. f. analyt. Chem. 43.

arsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Hämatir

nach Blutungen im Darmkanale, wie auch nach Fleischkost und blutreicher Nahrung. Im Harne soll das Hämatin angeblich nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommen können. Wie oben angegeben, entsteht das Hämatin bei Zersetzung von Oxyhämoglobin oder überhaupt von Hämoglobin bei Gegenwart von Sauerstoff.

Zusammensetzung.

Spaltungsund Oxy-

dationspro dukte. Die Angaben über die Zusammensetzung des Hämatins sind etwas streitig gewesen, was hauptsächlich daher rührt, dass diejenige Substanz, das Hämin (vergl. unten), aus welcher man die Formel des Hämatins ableitet, unter verschiedenen Bedingungen von etwas verschiedener Zusammensetzung erhalten wurde. Nach Hoppe-Seyler kommt dem Hämatin die Formel  $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$  zu, und auf Grund der unten zu erwähnenden neueren Untersuchungen über das Hämin scheint diese Formel nunmehr auch allgemein angenommen zu sein. Nach dieser Formel kommt also in dem Hämatin 1 Atom Eisen auf je 4 Atome Stickstoff. Nach Cloetta, dem Rosenfeld) beistimmt, hat das Hämatin die Formel  $C_{30}H_{34}N_3FeO_3$ , und es kommen also in ihm auf je 1 Atom Eisen 3 Atome Stickstoff.

Das Hämatin ist gegen siedende konzentrierte Kalilauge wie auch gegen siedende Salzsäure sehr resistent. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich und geht unter Abspaltung von Eisen in Hämatoporphyrin über. Beim Erhitzen liefert das trockene Hämatin reichlich Pyrrol. Bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure wird ein urobilinähnlicher Stoff gebildet. Als Oxydationsprodukt des Hämatins in Eisessig mit Kaliumbichromat oder Chromtrioxyd erhielt Küster<sup>3</sup>) das Imid der dreibasischen Hämatinsäure, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, welches auch bei der Oxy-

dation von Hämatoporphyrin und Bilirubin entsteht.

Das Imid der dreibasischen Hämatinsäure, welches ein Derivat der Maleinsäure von der wahrscheinlichen Formel C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>(COOH)

Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>, von der wahrscheinlichem Formel CH<sub>3</sub>. C. CO

über. Beim Erhitzen des Imids mit alkoholischem Ammoniak COOH. CH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>. C. CO
auf 130° spaltet sich Kohlensäure ab und es entsteht das Imid der zweibasischen Hämatinsäure C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. Aus diesem Imid erhält man durch Verseifung mit Barytwasser das Baryumsalz einer Säure, deren Anhydrid Methyl-äthylmaleinsäureanhydrid ist

Hämatinsäuren.

 $C_3H_3$ , C, CO  $CH_3$ , C, CO

Die Ausbeute an Hämatinsäuren ist so gross, dass nach KÜSTER mindestens drei, wenn nicht sogar vier Moleküle  $C_8H_9NO_4$  aus einem Molekül Hämatin sich bilden. Durch Erhitzen von Hämatinsäureester mit alkoholischem Ammoniak im Rohr auf 130° erhielt KÜSTER ein gefärbtes Produkt, dessen blauviolette, wässerige Lösung ein Spektrum mit zwei Streifen zeigte, welche in ihrer Lage an das Oxyhämoglobin erinnern.

Das Hämatin ist amorph, schwarzbraun oder blauschwarz. Es kann ohne Zersetzung auf 180° C erhitzt werden; beim Verbrennen hinterlässt es einen

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 525; CLOETTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 86; ROSENFELD ebenda 40.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Kenntnis des Hämatins. Tübingen 1896. Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27, 30, 32 u. 35. Annal. d. Chem. u. Pharm. 315 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 40 und 44.

noxyd bestehenden Rückstand. In Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol, ad Chloroform ist es unlöslich, löst sich aber ein wenig in warmem Eis-En angesäuertem Alkohol oder Äther löst es sich. In Alkalien, selbst schaffen de verdünntem Alkali, löst es sich leicht. Die alkalischen Lösungen sind Hämatins ch; in dickeren Schichten erscheinen sie in durchfallendem Lichte rot, ten Schichten grünlich. Von Kalk oder Barytwasser, wie auch von Löder neutralen Salze der Erdalkalien werden die alkalischen Lösungen Die sauren Lösungen sind stets braun.

ine saure Hämatinlösung absorbiert am schwächsten den roten und am lack den violetten Teil des Spektrums. Die Lösung zeigt zwischen C und recht scharfen Streifen, dessen Lage jedoch mit der Art des sauren imittels etwas wechseln kann. Zwischen D und F findet sich ein zweiter, siterer, weniger scharf begrenzter Streifen, welcher bei passender Verg in zwei Streifen sich auflöst. Der eine, zwischen b und F neben F, ist dunkler und breiter, der andere, zwischen  $m{D}$  und  $m{E}$  nahe an  $m{E}$ h ist heller und weniger breit. Endlich beobachtet man auch bei einer en Verdünnung einen vierten, sehr schwachen, zwischen D und E, neben tionsepek trum das genen Streifen. Das Hämatin kann also in saurer Lösung vier Absstreifen zeigen; gewöhnlichenfalls sieht man aber recht deutlich nur den zwischen C und D und den breiten dunklen Streifen — bezw. die zwei - zwischen D und F. In alkalischer Lösung zeigt das Hämatin einen Absorptionsstreifen, welcher zum unverhältnismässig grössten Teil zwischen D gelegen ist, sich aber ein wenig über die Linie D nach rechts in am zwischen D und E hinein erstrekt. Da die Lage der Hämatinim Spektrum eine recht veränderliche ist, können die entsprechenden Ingen nicht genau angegeben werden.

Emin, Häminkristalle oder Teichmanns Kristalle. Das Hämin Balzsäureester des Hämatins und der Ausgangspunkt für die Darstellung

se Angaben über die Zusammensetzung des Hämins differierten bis in sten Zeit recht bedeutend und man hatte verschiedene Hämine ange-L was wohl zum Teil daraus erklärlich wird, dass nach Nencki und t das Hämin, welches zwei Hydroxyle im Moleküle enthält, mit Säuren kylradikalen Åther gibt, welche auch mit indifferenten Verbindungen asprodukte geben können. So enthält z.B. das nach Nenckis und i Verfahren erhaltene Hämin Amylalkohol. Das Hämin Schalfejeffs Formel C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>FeO<sub>4</sub>Cl sollte eine Azetylgruppe enthalten und wurde Hämine thämin bezeichnet, während das Hämin K. Mörners, C<sub>85</sub>H<sub>85</sub>N<sub>4</sub>FeO<sub>4</sub>Cl, Monoäthyläther des Azethämins betrachtet wurde. Durch Untersuchungen LESKI, HETPER und MARCHLEWSKI, K. MÖRNER und in erster Linie von ; sind indessen diese Verhältnisse klargelegt worden. Das sogen. Azetınthält kein Essigsäureradikal und der Name Azethämin hat also keine gung. Küster hat durch neue Reinigungsprozeduren und Umkristalli-

sationsmethoden gezeigt, dass die älteren verschiedenen Hämine keine chemischen Individuen sind, und dass es nur ein Hämin gibt. Derselben Ansicht sind nunmehr auch Mörner und die meisten anderen Forscher und die Formel des Hämins ist also gegenwärtig nach ihnen C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>FeCl zu schreiben. PIETTRE und VIIA<sup>1</sup>) verwerfen indessen diese Formel, und sie behaupten, aus reinem kristallisiertem Oxyhäminglobin chlorfreies Hämin dargestellt zu haben.

Die Häminkristalle stellen in grösserer Menge ein blau-schwarzes Pulver dar, sind aber so klein, dass sie nur mit dem Mikroskope erkannt werden können. Sie bestehen aus dunkel braungefärbten oder fast braunschwarzen, isolierten oder zu schiefen Kreuzen, Rosetten oder sternförmigen Bildungen gruppierten, länglichen, rhombischen oder spulförmigen Kriställchen. Würfelförmige Kristalle können auch vorkommen (CLOETTA). Die Kristalle sind unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren bei Zimmertemperatur, Alkohol, Äther und Chloroform. Von Eisessig werden sie in der Wärme etwas gelöst. In säurehaltigem Alkohol, wie auch in verdünnten kaustischen oder kohlensauren Alkalien lösen sie sich und im letzteren Falle entsteht neben Chloralkalien lösliches Hämatinalkali, aus welchem das Hämatin dann mit einer Säure ausgefällt werden kann.

Dehydrochloridbāmin.

Rigenschaften der

kristalle.

Durch Schütteln mit kaltem Anilin und Behandlung erst mit Essigsäure und dann mit Äther erhielt KÜSTER ein um die Elemente der Salzsäure ärmeres Produkt, das "Dehydrochloridhämin", welches wieder Chlorwasserstoff aufnehmen und in Hämin übergehen kann. Bei der Einwirkung von siedendem Anilin tritt Wasserstoff heraus und es findet eine Anlagerung von Anilin ohne Austritt von Eisen statt.

Das Prinzip der Darstellung der Häminkristalle in grösseren Mengen ist folgendes. Das gewaschene Blutkörperchensediment koaguliert man in Alkohol oder durch Sieden nach Verdünnung mit Wasser und vorsichtigem Säurezusatz. Die stark ausgepresste, aber nicht trockene Masse zerreibt man mit Alkohol von 90—95 Vol. p. c., dem man vorher Oxalsäure oder ½—1 Vol. p. c. Darstellung konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt hat, und lässt bei Zimmertemperatur einige in Brossen. Das Filtrat wird auf etwa 70°C erwärmt, mit Salzsäure (auf je ein Liter des Filtrates 10 cc Salzsäure von 25 p. c. mit Alkohol verdünnt nach Mörner) versetzt und in der Kälte stehen gelassen. Die nach einem oder ein paar Tagen ausgeschiedenen Kristalle wäscht man dann erst mit Alkohol und darauf mit Wasser. Nähere Angaben über die verschiedenen Methoden zur Darstellung und weiteren Reinigung des Hämins findet man in den oben zitierten Arbeiten von Nencki und Sieber, Cloetta, Mörner, Rosenfeld, Nencki und Zaleski (Schalfejeff) und besonders Küster?).

Durch Auflösen der Häminkristalle in sehr verdünnter Alkalilauge und Ausfällen mit einer Säure erhält man das Hämatin.

<sup>1)</sup> NENCKI u. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; NENCKI u. SIRBER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18 u. 20 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 18; SCHALFEJEFF bei NENCKI u. ZALESKI l. c.; BIALOBRZESKI, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 5; K. MÖRNER, Nord. Med. Arkiv, Festband 1897 Nr. 1 u. 26 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; ZALESKI, ebenda 37; HETPER u. MARCHLEWSKI ebenda 41 u. 42; KÜSTER ebenda 40; PIKTTRE und VILA, Compt. rend. 141, S. 734.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.

ur Darstellung von Häminkristallen im kleinen verfährt man auf folgende Das Blut wird nach Zusatz von sehr wenig Kochsalz eingetrocknet sch wird das schon trockene Blut mit einer Spur Kochsalz zerrieben, ockene Pulver wird auf ein Objektglas gebracht, mit Eisessig befeuchtet ın das Deckgläschen aufgelegt. Mit einem Glasstabe setzt man nun am des Deckgläschens mehr Eisessig zu, bis der Zwischenraum davon voll-von Häminausgefüllt worden ist. Hierauf erwärmt man über einer sehr kleinen kristallen im kleinen. e mit der Vorsicht jedoch, dass der Eisessig nicht ins Sieden gerät und m Pulver an der Seite des Deckgläschens austritt. Sollten nach dem Erwärmen in dem erkalteten Präparate keine Kristalle sichtbar sein, so t man von neuem, wenn nötig nach Zusatz von etwas mehr Eisessig. lem Erkalten sieht man bei richtigem Arbeiten in dem Präparate eine von schwarzbraunen oder fast schwarzen Häminkristallen von wechselnrmen.

Jber die Darstellung von Jodhämatin und die Brauchbarkeit dieser Verg zum Nachweis von Blut liegen Mitteilungen von Strzyzowski 1) vor. Durch Einwirkung von Säuren kann aus dem Hämochromogen oder in, bezw. Hämin, unter Austritt des Eisens ein neuer, eisenfreier Farbdas zuerst von Hoppe-Seyler näher studierte Hämatoporphyrin ent-

Je nach der Verfahrungsweise können hierbei Hämatoporphyrine von edener Löslichkeit, deren Beziehungen zueinander noch nicht ganz klar ntstehen, die aber alle in der Hauptsache dasselbe charakteristische Ab-porphyrine. nsspektrum zeigen. Das am genauesten studierte Hämatoporphyrin ist elches man nach dem Verfahren von Nencki und Sieber durch Eing von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Häminkristalle, am bei Körpertemperatur (Nencki und Zaleski), erhält?).

**Hämatoporphyrin**,  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  oder  $C_{84}H_{38}N_4O_6$  nach Zaleski <sup>8</sup>). Dieser off kommt nach Mac Munn<sup>4</sup>) als physiologischer Farbstoff bei gewissen Im Menschenharne kommt es, wie namentlich GARROD und SAILLET haben, als normaler Bestandteil, wenn auch nur spurenweise, vor. In er Menge tritt es im Harne nach dem Gebrauche von Sulfonal auf (vergl. porphyrin l5).

Die Entstehung des Hämatoporphyrins aus dem Hämatin kann man, wenn on der obigen Häminformel und der Formel ZALESKIS für das Hämatoporphyrin **t,** durch folgende Gleichung:  $C_{34}H_{38}N_4O_4FeCl + 2HBr + 2H_2O =$ PAO<sub>6</sub> + Fe Br<sub>2</sub> + HCl, ausdrücken. Beim Erhitzen entwickelt das Hämato- porphyrin. rin Pyrrolgeruch. Durch Oxydation mit Bichromat in Eisessig entsteht Insäure (vergl. S. 210). Durch Reduktionsmittel hat man aus dem Hämphyrin einen, dem Harnfarbstoffe Urobilin nahestehenden Farbstoff er-

<sup>1)</sup> Therapeut. Monatshefte 1901 u. 1902.

<sup>)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters., S. 528; NENCKI u. SIEBER, Monatshefte f. D und Arch, f. exp. Path. u. Pharm. 18, 20 u. 24; NENCKI u. ZALESKI, Zeitschr. f. , Chem. **30.** 

B) Ebenda 37, S. 54.

<sup>4)</sup> Journ. of. Physiol. 7.

halten (HOPPE-SEYLER, NENCKI und SIEBER, LE NOBEL, MAC MUNN). Durch Versuche an Kaninchen haben NENCKI und ROTSCHY<sup>1</sup>) festgestellt, dass das eingeführte Hämatoporphyrin im Tierkörper zum Teil zu einer Urobilinsubstanz umgewandelt werden kann.

Von besonderem Interesse sind die neueren Untersuchungen von NENCKI, MARCHLEWSKI und ZALESKI<sup>2</sup>) über die Reduktionsprodukte des Hämatoporphyrins und deren Beziehungen zu den Chlorophyllderivaten. Durch Einwirkung von jodwasserstoffhaltigem Eisessig und Jodphosphonium auf Hämin oder Hännochromogen erhielten nämlich Nencki und Zaleski einen wohl charakterisierten Farbstoff, das Mesoporphyrin von der Formel C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder nach Zaleski<sup>8</sup>) Reduktions-produkte. C<sub>84</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> und welches also gewissermassen zwischen dem Hämatoporphyrin C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und dem Chlorophyllderivate *Phylloporphyrin*, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, welches dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich ist, steht. Durch Anwendung derselben Reduktionsmittel aber unter anderen Verhältnissen kann aus Hämin, bezw. Hämochromogen, als Reduktionsprodukt Hämopyrrol, C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N, ein farbloses Öl, welches an der Luft allmählich in Urobilin übergeht, erhalten werden. Hämopyrrol entsteht durch Einwirkung derselben Reduktionsmittel auf das Chlorophyllderivat Phyllozyanin (NENCKI und MARCHLEWSKI), was also, wie schon in dem Vorigen bemerkt wurde, die nahe Verwandtschaft der Blutfarbstoffe und des Chlorophylls zeigt.

Nach Nencki und Zalesky ist das Hämopyrrol wahrscheinlich 3-Methyl-4-n-Propyl-CH\_3-C\_-C\_0-C\_3H\_7

pyrrol

HC CH - Aus dem Hämopyrrol hatte Küster durch Oxydation ein Imid

erhalten, welches wahrscheinlich ein Derivat der Methylpropylmaleinsäure war. Da die Hämatinsäure unzweiselhaft ein Maleinsäurederivat ist, war es von Interesse, die Richtigkeit der obigen Formel des Hämopyrrols zu prüsen, und zu dem Ende haben Küster und Haas das von ihnen synthetisch dargestellte Imid der Methylpropylmaleinsäure mit dem aus Hämopyrrol erhaltenen Imid verglichen. Die beiden Stoffe waren aber nicht identisch, und die obige Konstitutionsformel ist also fraglich. Die Versuche von Buraczewski und Marchlewski aus Methylpropylmaleinsäureimid Hämopyrrol künstlich darzustellen, führten zu einem hämopyrrolähnlichen Produkt, welches bei Oxydation an der Luft ein allerdings nicht typisches Urobilin, aber jedenfalls eine demselben nahestehende Substanz lieserte. Die Annahme, dass das Hämopyrrol ein Pyrrolabkömmling ist, steht im besten Einklange mit der Eigenschaft des Hämopyrrols mit Diazoniumverbindungen unter Bildung von Azosarbstossen zu resgieren (GOLDMANN, MARCHLEWSKI, HETPER 6).

Hämopyrrol.

> Das Hämatoporphyrin ist nach Nencki und Sieber dem Gallenfarbstoffe Bilirubin isomer und wie dieses kann es durch Einwirkung rauchender Salpetersäure ein Farbenspiel von grün, blau und gelb zeigen.

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER I. c., S. 533; LE NOBEL, PFLTGERS Arch. 40; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 80 und Journ. of Physiol. 10; NENCEI u. ROTSCHY, Monatchefte f. Chem. 10.

<sup>2)</sup> Vergl. Fussnote 2, 8, 197.

<sup>8)</sup> Zeitschr. 1. physiol. Chem. 87.

<sup>4)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 87.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

<sup>6)</sup> Ebenda (48 u.) 45.

ie Verbindung des Hämatoporphyrins mit Salzsäure kristallisiert in langen, en Nadeln. Wird die Lösung in Salzsäure mit Natronlauge fast neuund darauf mit Natriumazetat versetzt, so scheidet sich der Farbstoff rphe, braune, in Amylalkohol, Ather und Choroform nur wenig, in cohol, Alkalien und verdünnten Mineralsäuren dagegen leicht lösliche Die Verbindung mit Natrium kristallisiert in kleinen Drusen von Die sauren alkoholischen Lösungen haben eine prachtvolle urbe, die bei Zusatz von grösseren Säuremengen violettblau wird. en Lösungen sind ebenfalls, wenigstens bei nicht zu grossem Alkalivon einer schön roten Farbe.

Eigen-schaften.

ne von Salzsäure oder Schwefelsäure saure, alkoholische Hämatoporphyrinæigt zwei Absorptionsstreifen, von denen der eine, welcher schwächer niger breit ist, zwischen C und D, nahe an D gelegen ist. Der zweite, viel dunkler, schärfer und breiter als jener ist, liegt etwa in der Mitte Spektrum des Hämsto.

Von diesem Streifen erstreckt sich rotwärts eine Absorption, porphyrins. einem dunkleren Rande endet, welcher als ein dritter Streifen zwischen len anderen aufgefasst werden kann.

ne verdünnte alkalische Lösung zeigt vier Streifen, einen zwischen Ceinen zweiten, breiteren um D herum mit dem grössten Teile zwischen E, einen dritten, zwischen D und E fast an E und endlich einen breiten und dunklen Streifen zwischen b und F. Nach Zusatz von ier Chlorzinklösung verändert sich das Spektrum mehr oder weniger und zuletzt erhält man ein Spektrum mit nur zwei Streifen, den einen ierum und den anderen zwischen D und E. Schüttelt man eine saure Spektrum. porphyrinlösung mit Chloroform, so nimmt dieses einen Teil des Farbauf und die Chloroformlösung zeigt oft ein fünfbandiges Spektrum mit eifen zwischen C und D. Die Lage der Hämatoporphyrinstreifen im n wechselt je nach verschiedener Darstellungsweise und anderen Vern so, dass sie nicht immer denselben Wellenlängen entspricht. Diese ngen stimmen gut mit neueren Untersuchungen von A. Schulz?), nach das Aussehen des Spektrums nicht nur von der Reaktion, sondern auch Art des Lösungsmittels und der Darstellungsmethode abhängig ist.

züglich der Darstellung des Hämatoporphyrins wird auf das Handbuch PPE-SEYLER-THIERFELDER 7. Aufl. und auf die in den Fussnoten zitierten arbeiten hingewiesen.

imatinogen nennt E. FREUND3) einen eisenhaltigen Farbstoff, den er durch voraxtraktion von Blut mit salzsäurehaltigem Alkohol erhielt. Es steht in naher Be-an dem Hämatin, ist noch nicht hinreichend charakterisiert, wird aber nicht als ein produkt betrachtet.

ne Frage von grossem Interesse ist die schon von älteren Forschern ze Möglichkeit, den Blutfarbstoff aus seinen Spaltungsprodukten zu re-

Vergl. HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 8 und GARROD, Journ. of Physiol. 18. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904 Suppl. Wien, klin, Woshessehr, 1908.

Regeneration der Blutfarbstoffe.

generieren. In dieser Hinsicht sind einige neueren Untersuchungen von Interesse. Aus salzsaurem Mesoporphyrin, in 80 prozentiger, mit NaCl gesättigter Essigsäure gelöst und auf 50-70° erhitzt, hat ZALESKI durch Zusatz einer Lösung von Eisen in Essigsäure einen häminähnlichen Farbstoff erhalten, dessen Spektrum in saurer Lösung sehr demjenigen des Hämatins ähnelte, ohne damit identisch ZALESKI betrachtet diesen Farbstoff als ein hydrogenisiertes Hämin. Eine Regeneration von Hämatin aus Hämatoporphyrin ist nach LAIDLAW möglich. Löst man Hämatoporphyrin in verdünntem Ammoniak auf und erwärmt mit der STOKEsschen Lösung und etwas Natriumhydrazinhydrat, so wird nämlich Eisen wieder aufgenommen und es entsteht Hämochromogen, welches beim Schütteln mit Luft in Hämatin übergeht. Nach Ham und Balean 1) soll es endlich möglich sein, aus Hämochromogen und Globin Hämoglobin zu regenerieren, und es soll sogar möglich sein, das Globin hierbei durch anderes Eiweiss zu ersetzen.

Hämatoidin hat Virchow einen in orangefarbigen rhombischen Tafeln kristallisierenden Farbstoff genannt, welcher in alten Blutextravasaten vorkommt und dessen Ursprung aus dem Blutfarbstoffe sichergestellt zu sein scheint (LANGHANS, CORDUA, QUINCKE u. a.2). Eine Lösung von Hämatoidin zeigt Hämatoldin. keinen Absorptionsstreifen, sondern nur eine starke Absorption von Violett bis Nach den meisten Forschern soll das Hämatoidin mit dem Grün (EWALD) 8). Gallenfarbstoffe Bilirubin identisch sein. Mit dem kristallisierenden Lutein aus den Corpora lutea der Kuhovarien ist es dagegen nicht identisch (Piccolo und LIEBEN 4), KÜHNE und EWALD).

stoffen.

Zum Nachweise der oben geschilderten verschiedenen Blutfarbstoffe ist das Spektroskop das einzige, ganz zuverlässige Hilfsmittel. Handelt es sich nur um den Nachweis von Blut im allgemeinen, gleichgültig ob der Farbstoff als Hämoglobin, Methämoglobin oder Hämatin vorhanden ist, so liefert die Nachweis Darstellung von Häminkristallen, bei positivem Erfolge, einen absolut entscheidenden Beweis. Bezüglich des näheren Verfahrens zum Nachweise von Blut in gerichtlich-chemischen Fällen muss übrigens auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden, und es dürfte genügend sein, hier nur die Hauptzüge der Untersuchung anzuführen.

Sollen Flecken auf Kleidern, Leinwand, Holz usw. auf die Gegenwart von Blut untersucht werden, so ist es, wenn tunlich, am einfachsten, von dem Flecken so viel als möglich abzukratzen oder abzuschaben, mit Kochsalz zu zerreiben und dann hiermit die Häminprobe anzustellen. Bei positivem Erfolge ist die Anwesenheit von Blut nicht zu bezweifeln. Kann auf die obengenannte Weise keine nennenswerte Menge Material erhalten werden, so laugt man den Flecken mit einigen Tropfen Wasser in einem Uhrgläschen aus. Wird hierbei eine gefärbte Lösung erhalten, so entfernt man, so weit tunlich, Fasern, Holzspäne und dergleichen und lässt die Lösung in einem Uhrglase eintrocknen.

Gerichtlich-Nachweis von Blut.

<sup>1)</sup> ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; LAIDLAW, Journ. of Physiol. 81; HAM u. BALEAN, ebenda 82.

<sup>2)</sup> Eine reichhaltige Literaturübersicht über das Hämatoidin findet man bei STADEL-MANN: Der Ikterus etc Stuttgart 1891, S. 3 u. 45.

<sup>8)</sup> Zeitschr. f. Biologie 22, S. 475.

<sup>4)</sup> Zitiert nach GORUP-BESANEZ: Lehrbuch d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878.

retrocknete Rückstand kann teils mit dem Spektroskope direkt geprüft und teils kann man ihn zur Darstellung von Häminkristallen verwenden. et sich auch gut, nach vorgängiger Alkalibehandlung und Zusatz von ender Substanz, zum Nachweise von Hämochromogen in alkalischer

rhält man nach dem Auslaugen mit Wasser keine gefärbte Lösung, oder ie Flecken auf rostigem Eisen, so laugt man mit einer schwachen Alkali-5 p. m.) aus. Bei Gegenwart von Blut gibt diese Lösung nach der sation mit Salzsäure beim Eintrocknen einen Rückstand, welcher mit Häminkristalle geben kann. Ein anderer Teil der alkalischen Lösung ich Zusatz von der Stokesschen Reduktionsflüssigkeit die Absorptionsdes Hämochromogens in alkalischer Lösung 1).

ur quantitativen Bestimmung der Blutfarbstoffe sind verschiedene, teils sche und teils physikalische Methoden vorgeschlagen worden.

Bestimmungs methoden.

nter den chemischen Methoden ist besonders zu nennen die Einäscherung des it der Bestimmung des Eisengehaltes, aus welchem dann die Hämoglobinmenge be-wird. In neuerer Zeit hat A. JOLLES<sup>2</sup>) eine hierauf basierende Methode zu klinischen ausgearbeitet.

Die physikalischen Methoden bestehen entweder in einer kolorimetrischen ner spektroskopischen Untersuchung.

Das Prinzip der kolorimetrischen Methode von Hoppe-Seyler besteht dass eine abgemessene Menge Blut mit genau abgemessenen Mengen verdünnt wird, bis die verdünnte Blutlösung dieselbe Farbe wie eine bxyhämoglobinlösung von bekannter Stärke angenommen hat. Aus dem der Verdünnung lässt sich dann der Farbstoffgehalt des unverdünnten berechnen. Zu der kolorimetrischen Prüfung benutzte man ursprünglich fässe mit planparallelen Wandungen und einer Flüssigkeitsschicht von Dicke (Hämatinometer von HOPPE-SEYLER); noch vorteilhafter ist e sogen. kolorimetrische Doppelpipette von Hoppe-Seyler. Von Giacosa INGERMEISTER 3) sind andere gute Apparate konstruiert worden. Statt einer moglobinlösung verwendet man nunmehr allgemein als Vergleichsflüssigne Kohlenoxydhämoglobinlösung, die mehrere Jahre unverändert aufbewerden kann. Die Blutlösung wird in diesem Falle ebenfalls mit Kohlenresättigt 4).

Die quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes mittelst des Spektroskopes auf verschiedene Weise geschehen, wird aber nunmehr wohl ausschliesslich ler spektrophotometrischen Methode, welche überhaupt die zuverlässigste len zu sein scheint, ausgeführt. Diese Methode basiert darauf, dass der ttionskoeffizient einer gefärbten Flüssigkeit für einen bestimmten Spektral-Prinzip der der Konzentration direkt proportional ist, so dass also  $C: E = C_1: E_1$ , photometrie  ${f C}$  und  ${f C}_1$  verschiedene Konzentrationen und E und  $E_1$  die entsprechenden

C und  $C_1$  verschiedene Konzentrationen und  $E_1$  und  $E_2$  und  $E_3$  und  $E_4$  und  $E_4$  und  $E_5$  und  $E_6$  und  $E_7$  folgt also, dass pen und denselben Farbstoff diese Relation, welche das "Absorptions-

Vergl. hierüber HALDANE, Journ. of Physiol. 26.

<sup>2)</sup> Über die Anwendung von Farbenreaktionen zum Nachweis von Blut vergl. man R. ADLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 und SCHUMM u. WESTPHAL, ebenda 46.

<sup>3)</sup> PFLUGERS Arch. 65. Monatshefte f. Chem. 17. Vergl. auch OERUM, Zeitschr. f. hem. 48 und ferner die Arbeiten in MALYS Jahresberichte 33.

<sup>3)</sup> F. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; G. HOPPE-SEYLER, ebenda 21; ENITZ, ebenda; GIACOSA, MALYS Jahresber. 26; ZANGERMEISTER, Zeitschr. f. Biolog. 33.

verhältnis" genannt wird, eine konstante sein muss. Wird das Absorptionsverhältnis mit A, der gefundene Extinktionskoeffizient mit E und die Konzentration (der Gehalt an Farbstoff in Gm in 1 ccm) mit C bezeichnet, so ist also C = A. E.

Zur Bestimmung des Extinktionskoeffizienten, welcher dem negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach der Passage des Lichtes durch eine absorbierende Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke übrig bleibt, gleich ist, sind verschiedene Apparate von Vierordt und Hüpner<sup>1</sup>) konstruiert worden. Bezüglich derselben muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Der Kontrolle halber wird der Extinktionskoeffizient in zwei verschiedenen Spektralregionen bestimmt. Hüffner hat hierzu gewählt: a) die Mittelregion zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhämoglobins, speziell das Intervall zwischen den Wellenläugen 554 μμ und 565 μμ und b) die Gegend des zweiten Bandes, speziell das Intervall zwischen den Wellenläugen 531,5 μμ und 542,5 μμ. Die Konstanten oder die Absorptionsverhältnisse für diese zwei Bezirke werden von Hüffner mit A, bezw. A' bezeichnet, Vor der Bestimung muss das Blut mit Wasser verdünnt werden, und wenn man das Verdünnungsverhältnis des Blutes mit V bezeichnet, wird also die Konzentration oder der Gehalt des unverdünnten Blutes an Farbstoff in 100 Teilen sein:

C = 100 . V . A . E und C = 100 . V . A' . E'.

Spektrophotometrische Methode,

Die Absorptionsverhältnisse oder die Konstanten in den zwei obengenannten Spektralbezirken sind für Oxyhämoglobin, Hämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin und Methämoglobin folgende:

Auch in Gemengen von zwei Blutfarbstoffen kann die Menge eines jeden nach dieser Methode bestimmt werden, was von besonderer Bedeutung für die Bestimmung der Menge

des gleichzeitig anwesenden Oxyhamoglobins im Blute ist,

Zur Erleichterung solcher Bestimmungen dienen, von HÜFNER?) ausgearbeitete Tabellen, welche die in einer Lösung, welche gleichzeitig Oxyhämoglobin und einen anderen Blutfarbstoff (Hämoglobin, Methämoglobin oder Kohlenoxydhämoglobin) enthält, vorhandene Relation zwischen den zwei Farbstoffen und damit auch die absolute Menge eines jeden derselben zu berechnen gestattet.

Unter den vielen, für klinische Zwecke konstruierten Apparaten zur quantitativen Hämoglobinbestimmung sind besonders zu nennen: das Hämometer von Fleischl, welches zahlreiche Modifikationen erfahren hat, das Hämatoskop von Henocque und das Hämometer von Sahll. Bezüglich dieser und anderer Apparate vergleiche man: v. Jaksch, klinische Diagnostik innerer Krankheiten 4. Auflage 1896 und Jaquet, Korresp. Blatt f. Schweiz. Ärzte 1897. Gäbtner, Münchener Med. Wochenschr. 1901. H. Sahll, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, 4. Auflage 1905.

In dem Blute der Evertebraten sind ausser dem oft vorkommenden Hämoglobin mehrere andere Farbstoffe gefunden worden. Bei einigen Araehniden, Crustaceen, Gastropoden und Kephalopoden hat man einen, dem Hämoglobin analogen, kupferhaltigen, von Frederich Hömozyanin genannten Stoff gefunden. Unter Aufnahme von loeker gebundenem Sauerstoff geht dieser Stoff in blaues Oryhämozyanin über und wird durch das Entweichen des Sauerstoffes wieder entfärbt. Nach Henze bindet 1 g Hämozyanin etwa 0.4 ccm Sauerstoff. Es kristallisiert und hat nach ihm folgende Zusammensetzung C 53,66; H 7,33; N 16,09; S 0,86; Cu 0,38; O 21,67 p. c. Bei hydrolytischer Spaltung mit Salzsäure fand Henze folgende Verteilung des Stickstoffes in dem Hämozyanin. Von dem Gesamtstickstoffe wurden abgespalten: als Ammoniak 5,78, als Huminstickstoff 2,67, als Diaminostickstoff 27,65

Farbstoffe nioderer Tiere.

<sup>1)</sup> Man vergl. VIERORDT: Die Anwendung des Spektralapparates zu Photometrie etc. Tübingen 1873 und die Aufsätze von HÜFNER, Du Bois-Reymonds Arch. 1894 und Zeitschr. f. physiol, Chem. 3; v. Noohden, ebenda 4; Otto, Pflügers Arch, 31 u. 36.

<sup>2)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

٤

noaminostickstoff 63,39 p. c. Unter den Spaltungsprodukten fand er kein Arginin, Histidin, Lysin, Tyrosin und Glutaminsaure nachweisen. Ein von LANKESTER norin genannter Farbstoff findet sich bei einigen Chætopoden. Hämerythrin EBERG einen roten Farbstoff bei einigen Gephyreen genannt. Neben dem 1 findet sich in dem Blute einiger Crustaceen auch der im Tierreiche weit ver-Farbatoff Tetronerythrin (HALLIBURTON). Echinockrom hat MAC MUNN 1) einen 1 der Periviszeralflüssigkeit einer Echinusart vorkommenden Farbstoff genannt. quantitative Zusammensetzung der roten Blutkörperchen. Vasser schwankt in verschiedenen Blutsorten zwischen 570 und 644 einem entsprechenden Gehalte von 430 bezw. 356 p. m. festen Stoffen. tmasse besteht aus Hämoglobin, gegen 8/10-9/10 der Trockensubstanz hen- und Säugetierblute).

h den Analysen von Hoppe-Seyler und seinen Schülern<sup>2</sup>) sollen die körperchen auf je 1000 Teile Trockensubstanz enthalten.

<b>c</b> henblut			Hämoglobin 868—944	Eiweiss 122 51	Lezithin 7.2—3.5	Cholesterin 2,5	Zusammen- setzung der
leblut .			865	126	5,9	3,6	roten Blut-
eblut .			627	364	4,6	4,8	körperchen.
meenblut			467	525			

ERHALDEN fand für die Blutkörperchen der von ihm untersuchten tiere folgende Zusammensetzung: Wasser 591,9-644,3; feste Stoffe 15,7; Hāmoglobin 303,3—331,9, Eiweiss 5,32 (Hund) — 78,5 (Schaf), 1 0,388 (Pferd) — 3,593 (Schaf) und Lezithin 2,296 (Hund) —

besonderem Interesse ist das verschiedene Verhältnis zwischen dem in und dem Eiweisse in den kernführenden und nicht kernhaltigen Diese letzteren sind nämlich bedeutend reicher an Hämoglobin : an Eiweiss als jene.

Gehalt an Mineralstoffen ist bei verschiedenen Tierarten verschieden. GE und ABDERHALDEN enthalten die roten Blutkörperchen von Schwein, Kaninchen kein Natron, welches dagegen in den Blutkörperchen von kind, Schaf, Ziege, Hund und Katze verhältnismässig reichlich vor-Bei den fünf letztgenannten Tierarten war der Gehalt an Natron 356 p. m. Der Gehalt an Kali war 0,257 (Hund) - 0,744 (Schaf) im Pferd, Schwein und Kaninchen war der Gehalt an Kali 3,326 5,229 (Kaninchen) p. m. Beim Menschen sollen nach WANACH die Mineralchen etwa 5 mal soviel Kali als Natron, als Mittel 3,99, bezw. . enthalten. Die kernhaltigen Erythrozyten von Fröschen, Kröten und m enthalten nach Bottazzi und Cappelli<sup>8</sup>) ebenfalls bedeutend mehr 8 Natrium. Kalk soll in den Blutkörperchen fehlen und Magnesia

körperchen.

REDERICQ, Extrait des Bulletins de l'Académie Roy. de Belgique. (2) 46, 1878; , Journ. of Anat. and Physiol. 2 u. 4; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 83 u. RBERG, Vergl. physiol. Stud. Reihe 1, Abt. 8, Heidelberg 1880; HALLIBURTON, hysiol, 6; MAC MUNN, Quart. Journ. of Microsc. science 1885. ed. chem. Untersuch. S. 390 u. 393.

UNGE, Zeitschr. f. Biologie 12 und ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 IACH, MALYS Jahresber. 18, S. 88; BOTTAZZI u. CAPPELLI, Arch. Ital. de Biologie 32.

kommt nur in geringer Menge, 0,016 (Schaf)-0,150 (Schwein) p. m., vor. Die Blutkörperchen sämtlicher untersuchten Tiere enthalten Chlor, 0,460-1,949 (beides beim Pferde), meistens 1 bis gegen 2 p. m., und Phosphorsäure. Menge der anorganischen Phosphorsäure zeigt ebenfalls grosse Schwankungen 0,275 (Schaf) - 1,916 (Pferd) p. m., sämtliche Zahlen auf die frischen, wasserhaltigen Blutkörperchen berechnet.

enge des Jerüstes

Durch quantitative Bestimmung der Quellung und Schrumpfung der Zellen unter dem der in- Einflusse von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration eder von Serum verschiedener Verazellular- dünnung, hat HAMBURGER für sowohl Erythrozyten wie Leukozyten das prozentuale Verhältlssigkeit nis zwischen den zwei Hauptbestandteilen der Zellen (Gerüst und intrazellulärer Flüssigkeit) festzustellen versucht. Er fand das Volumen der Gerüstsubstanz für beide Blutkörperchenarten beim Pferde gleich 53-56,1 p. c. Für die roten Blutkörperchen war das fragliche Volumen: beim Kaninchen 48,7-51, beim Huhn 52,4-57,7 und beim Frosche 72-76,4 p. c. Gegen diese Bestimmungen sind indessen von anderer Seite (KOEPPE) Einwendungen erhoben worden 1).

## Die farblosen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die farblosen Blutkörperchen, auch Leukozyten oder Lymphkörperchen genannt, sind bekanntlich verschiedener Art, und gewöhnlich unterscheidet man die kleinen, protoplasmaarmen Formen als Lymphozyten von den grösseren, granulierten, oft mehrkörnigen Formen, die man Leukozyten nennt. polynukleären Leukozyten kommen in viel reichlicherer Menge als die kleinen, rperchen protoplasmaarmen Lymphozyten im Blute vor. In dem Menschen und Säugetierblute sind die allermeisten weissen Blutkörperchen grösser als die roten. Sie haben auch ein niedrigeres spezifisches Gewicht als diese, bewegen sich in dem zirkulierenden Blute näher an der Gefässwand und bewegen sich auch langsamer.

Weisse Blut-

> Die Zahl der farblosen Blutkörperchen schwankt bedeutend nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern auch unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen. Als Mittel kommt auf 350-500 rote Blutkörperchen je ein Nach den Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT<sup>2</sup>) und seinen Schülern sollen unmittelbar nach dem Entleeren des Blutes vor und während der Gerinnung Leukozyten massenhaft zugrunde gehen, so dass das entleerte Blut erheblich ärmer an solchen als das kreisende ist. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern geleugnet.

Anzahl.

Vom histologischen Gesichtspunkte aus unterscheidet man, wie oben angedeutet, verschiedene Arten von farblosen Blutkörperchen. In chemischer Hinsicht sind jedoch keine durchgreifenden Unterschiede zwischen ihnen bekannt, und das wenige, was man von ihrer chemischen Natur kennt, bezieht sich hauptsächlich auf die eigentlichen Leukozyten. Mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die Faserstoffgerinnung unterscheidet Alex. Schmidt und seine Schüler zwischen solchen weissen Blutkörperchen, welche bei der Gerinnung zugrunde gehen, und solchen, welche dabei nicht zerstört werden. Die letzteren geben mit

Vor-chiedenartige Leukozyten.

<sup>1)</sup> HAMBURGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; KOEPPE, ebenda 1899 u. 1900.

<sup>2)</sup> PFLUGERS Arch 11. Auch FR. KRUGER, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 51.

oder Kochsalzlösung eine schleimige Masse; die ersteren zeigen ein rerhalten nicht.

s Protoplasma der eigentlichen Leukozyten ist während des Lebens Bewegungen fähig, welche teils Wanderungen der Zellen und teils die e kleiner Körnchen oder Fremdkörperchen ins Innere derselben ermög-Aus diesem Grunde hat man auch das Vorkommen von Myosin in genommen, ohne indessen irgend welche Beweise hierfür liefern zu können. nit eiskaltem Wasser ausgewaschenen Leukozyten des Pferdeblutes glaubt HMIDT Serumglobulin gefunden zu haben. Es geben ferner, wie oben wenigstens gewisse Leukozyten mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine aufquellende Masse, welche mit der in den Eiterzellen vorkommenden llinen Substanz von Rovida identisch zu sein scheint. Bei dem Leukozyten. n der Leukozyten mit Wasser hat man eine durch Essigsäure fällbare ibstanz erhalten, welche der Hauptbestandteil der Leukozyten sein dürfte. ibstanz, welche in Beziehung zu der Blutgerinnung zu stehen scheint the unter verschiedenen Namen beschrieben worden ist (vergl. Kap. 5, besteht wenigstens der Hauptsache nach aus Nukleoproteid. Die gea Annahme, dass sie Nukleohiston sei, scheint nach neueren Untern von Bang 1) kaum richtig zu sein und sie ist jedenfalls einer erneuerten sehr bedürftig.

ykogen ist, wie oben bemerkt, in den Leukozyten gefunden worden. Leukozyten stammt wahrscheinlich das von HUPPERT, CZERNY, DASTRE<sup>2</sup>) eren in Blut und Lymphe nachgewiesene Glykogen her. Die Bestand-Leukozyten sind im übrigen die schon im Kap. 5 besprochenen Be-B der Zellen überhaupt.

e Blutplättchen (Bizzozero), Hämatoblasten (Начем), über deren präformiertes Vorkommen im Blute und physiologische Bedeutung man ritten hat, sind blasse, farblose, klebrige Scheibchen von runder Form, m allgemeinen einen 2 bis 3 mal kleineren Durchmesser als die roten Bei Anwendung der verschiedensten Reagenzien tritt eine plätteben. ierchen haben. g der Blutplättchen in zwei Substanzen ein, die eine ist homogen und intbrechend, die andere stark lichtbrechend und körnig. Die Blutplättchen eicht zusammen und haften auch leicht Fremdkörpern an.

ach den Untersuchungen von Kossel und Lilienfeld<sup>3</sup>) bestehen die chen aus einer chemischen Verbindung zwischen Eiweiss und Nuklein.

J. BANG, Studier over Nukleoproteider. Kristiania 1902.

HUPPERT, Zentralbl. f. Physiol. 6, S. 394; CZERNY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. TRE, Compt. rend. 120 und Arch. de Physiol. (5) 7. Vergl. auch HIRSCHBERG, **E.** klin. Med. 54.

Bezüglich der Literatur über die Blutplättchen vergl. man: LILIENFELD, Hämato-Intersuchungen. Du Bois-REYMONDs Arch. 1892 und: Leukozyten und Blutgerinnung, d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1892. Vergl. ferner MOSEN, DU BOIS-REYMONDS 93 und Malys Jahresber, 80 u. 81.

Dementsprechend werden sie auch von LILIENFELD Nukleinplättchen genannt und als Derivate des Zellkernes betrachtet. Dass die Blutplättchen in bestimmter Beziehung zu der Blutgerinnung stehen, scheint fast sicher zu sein. Die Ansichten über diese Frage und namentlich über die Art und Weise, wie die Plättchen an die Gerinnung sich beteiligen, sind aber leider sehr divergierend.

## III. Das Blut als ein Gemenge von Plasma und Blutkörperchen.

Das Blut als solches ist eine dicke, klebrige, heller oder dunkler rote, selbst in dünnen Schichten undurchsichtige Flüssigkeit von salzigem Geschmacke und schwachem, bei verschiedenen Tierarten verschiedenem Geruche. Nach Zusatz von Schwefelsäure zum Blute tritt der Geruch deutlicher hervor. Das spezifische Gewicht zeigt beim gesunden erwachsenen Menschen Schwankungen von 1,045 bis 1,075. Beim erwachsenen Manne beträgt es als Mittel etwa 1,058. Beim Weibe ist es etwas niedriger. Nach Lloyd Jones ist das spez. Gewicht am höchsten bei der Geburt, am niedrigsten dagegen bei Kindern bis zum zweiten Jahre und bei Schwangeren. Aus den Bestimmungen von Lloyd Jones, Hammerschlag!) und anderen Forschern geht es übrigens hervor, dass die bei gesunden Personen beobachteten, von dem Alter und dem Geschlechte abhängigen Schwankungen des spez. Gewichtes mit den Schwankungen der Hämoglobinmenge wesentlich zusammenfallen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes wird am genauesten mit dem Pyknometer ausgeführt. Wenn es um kleine Blutmengen, wie für klinische Zwecke, sich handelt, so bedient man sich indessen gewöhnlich des folgenden, von Hammerschlag herrührenden Verfahrens. Man bereitet sich ein Gemenge von Chloroform und Benzol, von etwa dem spez. Gewichte 1,050, und bringt einen Tropfen des Blutes in dieses Gemenge hinein. Steigt der Ttropfen, so wird Benzol, sinkt er, so wird dagegen Chloroform zugesetzt, bis der Tropfen in der Mischung gerade schwebt, und darauf wird das spez. Gewicht der Mischung durch ein Aräometer bestimmt Die Methode ist allerdings nicht ganz genau; man muss rasch arbeiten, und es sind auch andere Kautelen nötig, bezüglich derer auf die Arbeiten von L. Zuntz und A. Levy <sup>2</sup>) hingewiesen wird.

Die Reaktion des Blutes ist gegen Lackmus alkalisch. Der Gehalt des frischen, nicht defibrinierten Blutes an titrierbarem Alkali, als Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> berechnet, beträgt nach Loewy beim Hunde, Pferde und Menschen bezw. 4,93, 4,43 und 5,95 p. m. Nach Strauss kann man für normales Menschenblut als Mittel etwa 4,3 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> berechnen. Zahlen unter 3,3 p. m. wie über 5,3 p. m. sind nach ihm als pathologisch zu betrachten. v. Jaksch fand beim Menschen einen Alkaligehalt von 3,38 bis 3,90 p. m. und Brandenburg 3 p. m. NaOH

Spez. Gewicht.

Bestimmung des spez. Gewichtes.

<sup>1)</sup> LLOYD JONES, Journ of Physiol. 8; HAMMERSCHLAG, Wien. klin. Wochenschr. 1890 und Zeitschr. f. klin. Med. 20.

<sup>2)</sup> ZUNTZ, PFLÜGERS Arch, 66; LEVY, Proceed. Roy, Soc. 71.

Ī

t p. m. Na<sub>c</sub>CO<sub>c</sub>). Die alkalische Reaktion nimmt ausserhalb des Körpers ssität ab und zwar um so schneller, je grösser die ursprüngliche Alkales-Dies rührt von einer in dem gelassenen Blute stattfindenden Säure-Alkaleszenz des Blutes. her, an welcher die roten Blutkörperchen in irgend einer Weise beteiligt scheinen. Nach starker Muskeltätigkeit soll die Alkaleszenz angeblich IN (PEIPER, COHNSTEIN) und ebenso nimmt sie nach anhaltender Einron Säure ab (Lassar, Freudberg 1). Über die Alkaleszenz des Blutes kheiten liegen zahlreiche Untersuchungen vor; da man aber bisher keine n als zuverlässig anerkannte Methode zur Bestimmung der Blutalkalesant, und da das Resultat wesentlich von der Wahl der Indikatoren abist, sind diese Untersuchungen, wie auch die über die physiologische enz, einer weiteren Prüfung bedürftig 2). Hierzu kommt noch, was aus n über die Alkaleszenzbestimmung im Blutserum Gesagten hervorgeht, n nur das titrierbare Alkali, nicht aber die wahre, durch Hydroxylionen Alkaleszenz bestimmt hat.

as Alkali des Blutes findet sich teils als alkalisch reagierende Salze, at und Phosphat, und teils als Verbindungen mit Eiweiss, bezw. Hämo-Jenes Alkali wird oft als leicht diffusibles, dieses als nicht oder schwer les Alkali bezeichnet (vergl. oben S. 187). Die Menge des ersteren im n Menschenblute ist nach Brandenburg etwa 1/5 von dem Gesamt-Sowohl das leicht wie das schwer diffusible Alkali ist auf Blutkörpernd Plasma verteilt und die Blutkörperchen sind, wie es scheint, reicher ver diffusiblem Alkali als das Plasma, bezw. Serum. Diese Verteilung idessen unter dem Einflusse von selbst sehr kleinen Säuremengen, auch Verteilung des Alkalis. saure, und folglich auch, wie ZUNTZ, LOEWY und ZUNTZ, HAMBURGER, **■ und GÜRBER**<sup>8</sup>) gezeigt haben, unter dem Einflusse des respiratorischen hsels verändert werden. Durch die Einwirkung der Kohlensäure geben körperchen einen Teil des an Eiweiss gebundenen Alkalis an das Serum lches infolge hiervon stärker alkalisch wird. Das Gleichgewicht der chen Spannung in den Blutkörperchen und im Serum wird hierdurch

LOEWY, PFLÜGERS Arch. 58, wo man auch Literaturhinweise findet. H. STRAUSS, f. klin. Med. 80; v. Jaksch, ebenda 18; Peiper, Virchows Arch. 116; Cohnbenda 180; we auch die Arbeiten anderer, wie MINKOWSKI, ZUNTZ und GEPPERT hd; FREUDBERG, ebenda 125 (Literaturangaben); vergl. auch WEISS, Zeitschr. f. Chem. 88; BRANDENBURG, Zeitschr. f. Klin.-Med. 45.

<sup>)</sup> Über die Methoden der Alkaleszenzbestimmung vergl. man, ausser den eben zitierten v. JARSCH, klin. Diagnostik; v. LIMBECK, Wien. med. Blätter 18; WRIGHT, The 897; BIERNACKI, Beiträge zur Pneumatologie etc., Zeitschr. f. klin. Med. 81 u. 82; MER, Eine Methode zur Trennung etc., Du Bois-Reymonds Arch, 1898. Vergl. auch Jahresber. 29, 80, 81. SALASKIN u. PUPKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 und

<sup>)</sup> ZUNTZ in HERMANNS Handbuch der Physiol. 4, Abt. 2. LOEWY u. ZUNTZ, hs Arch. 58; HAMBURGER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894 u. 1898 und Zeitschr. f. 28 u. 35; v. LIMBECK, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35; GÜRBER, Sitzungsber. med. Gesellsch. zu Würzburg 1895.

Blutkörperchen und Kohlen-

gestört; die Blutkörperchen quellen auf, indem sie Wasser aus dem Serum aufnehmen und das letztere wird hierdurch mehr konzentriert und reicher an Alkali, Eiweiss und Zucker. Unter dem Einflusse des Sauerstoffes nehmen die Blutkörperchen ihre ursprüngliche Form wieder an und die obigen Veränderungen gehen zurück. Dementsprechend sind auch die Blutkörperchen weniger bikonkav und von kleinerem Durchmesser im venösen als im arteriellen Blute (Hamburger).

Diese Verhältnisse haben dann v. Koranyi und Bence 1) weiter studiert und sie haben die Beziehungen, welche zwischen Änderungen des Blutkörperchenvolumens, der elektrischen Leitfähigkeit, der Refraktion des Serums und der Viskosität des Blutes bestehen, untersucht. Mit steigendem Kohlensäuregehalt nimmt der Brechungskoeffizient des Serums zu, während er am kleinsten ist, wenn das Blut reich an Sauerstoff und arm an Kohlensäure ist. dies als eine Säurewirkung auf, indem nach Säurezusatz eine ähnliche Zunahme, durch Zusatz von Lauge dagegen eine ähnliche Abnahme des Brechungskoeffizienten des Serums, wie durch CO2, bezw. einen O-Strom herbeigeführt wird. Mit steigendem Kohlensäuregehalt nimmt die Leitfähigkeit des Blutes ab; die Viskosität des Blutes ist dagegen am grössten, wenn das Blut an Kohlensäure am reichsten ist. Wird die CO2 durch O ausgetrieben, so nimmt die Viskosität bis zu einem Minimum ab, um nach weiterer Sauerstoffzufuhr wieder zu-Die Veränderungen der Viskosität des Blutes verlaufen im grossen und ganzen den Volumenänderungen der Blutkörperchen parallel, und die Änderung der Viskosität, welche durch die Entfernung der Kohlensäure bewirkt wird, führen v. Koranyi und Bence auf veränderte elektrische Ladung der Blutkörperchen zurück.

Wirkung von Sauerstoff und Kohlensäure.

> Die Farbe des Blutes ist rot, hell scharlachrot in den Arterien und dunkel blaurot in den Venen. Das sauerstofffreie Blut ist dichroitisch, in auffallendem Lichte dunkelrot, in durchfallendem grün. Der Blutfarbstoff findet sich in den Blutkörperchen. Das Blut ist aus diesem Grunde in dünnen Schichten undurchsichtig oder, wie man oft sagt, "deckfarbig". Wird auf irgend eine der obengenannten Weisen (vergl. S. 193 u. 194) das Hämoglobin von dem Stroma getrennt und von der Blutflüssigkeit gelöst, so wird das Blut durchsichtig und verhält sich somit als eine "Lackfarbe""). Es wird nun weniger Licht aus seinem Inneren heraus reflektiert, und das durchsichtige Blut ist deshalb in dickeren Schichten dunkler. Werden umgekehrt durch Zusatz von Salzlösung die Blutkörperchen zum Schrumpfen gebracht, so wird mehr Licht als vorher reflektiert und die Farbe erscheint heller. Ein grösserer Reichtum an roten Blutkörperchen macht das Blut dunkler, wogegen es durch Verdünnung mit Serum oder bei grossem Gehalte an farblosen Blutkörperchen heller wird.

I)eckfarbe und Lackfarbe.

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 110.

<sup>2)</sup> Gegen die allgemein üblichen Ausdrucke "deckfarbig" und "Lackfarbe" sind von R. Du Bois-Reymond in sprachlicher Hinsicht Einwände erhoben worden. Zentralbl. 1. Physiol. 19, S. 65.

Ì

tchiedene Farbe des arteriellen und venösen Blutes rührt wesentlich von schiedenen Gasgehalte dieser zwei Blutarten, bezw. von ihrem veren Gehalte an Oxyhamoglobin und Hamoglobin, her.

e auffallendste Eigenschaft des Blutes besteht darin, dass es binnen er weniger kurzer Zeit, im allgemeinen aber sehr bald nach dem Ader-Verschiedene Blutarten gerinnen mit verschiedener Geschwindigdem Menschenblute treten aber die ersten deutlichen Zeichen einer Ge- des Blutes. nach etwa 2-3 Minuten auf, und binnen 7-8 Minuten ist das Blut id durch in eine gallertähnliche Masse umgewandelt. Bei mehr langerinnung gewinnen die roten Blutkörperchen Zeit, vor der Gerinnung er weniger stark nach unten zu sinken, und der Blutkuchen zeigt dann re, mehr oder weniger mächtige, gelbgraue oder rötlich-graue, aus Fasert eingeschlossenen, hauptsächlich farblosen Blutkörperchen bestehende Diese Schicht hat man Crusta inflammatoria oder phlogistica weil sie besonders bei inflammatorischen Prozessen beobachtet und als e charakteristisch angesehen worden ist. Diese Crusta oder "Speck-Speckhaut. ist indessen für keine besondere Krankheit charakteristisch und sie iberhaupt dann vor, wenn das Blut langsamer als sonst gerinnt oder körperchen rascher als gewöhnlich heruntersinken. Eine Speckhaut beman deshalb auch oft in dem langsam gerinnenden Pferdeblute. Kapillaren soll gerinnungsunfähig sein.

e Gerinnung wird verzögert durch Abkühlen, durch Verminderung des f- und Vermehrung des Kohlensäuregehaltes, weshalb auch das venöse l in noch höherem Grade das Erstickungsblut langsamer als das arterielle Verzögerte innt. Durch Zusatz von Säuren, Alkalien oder Ammoniak, selbst in oder ver-hinderte Mengen, von konzentrierten Lösungen neutraler Salze der Alkalien und Gerinnung. en Erden, von Alkalioxalaten oder Fluoriden, ferner von Hühnereiweiss, oder Gummilösung, Glyzerin und einigen anderen Stoffen oder von viel wie auch durch Auffangen des Blutes in Ol kann die Gerinnung verler verhindert werden. Durch Einspritzen in das zirkulierende Blut amoselösung oder Blutegelinfus, welch letzteres auch auf das eben ge-Blut einwirkt, wie auch von Schlangengift und Toxinen kann die Geverhindert werden (vergl. S. 171). Beschleunigt wird dagegen die Gedurch Erhöhung der Temperatur, durch Berührung mit fremden Körpern, en das Blut adhäriert, durch Umrühren oder Schlagen desselben, durch tt, durch Verdünnung mit kleinen Mengen Wasser, durch Zusatz von hr oder feingepulverter Kohle, Zusatz von lackfarbenem Blute, welches cht durch den gelösten Blutfarbstoff, sondern durch die Stromata der Beschleuarchen wirkt, und ferner durch Zusatz von Lymphdrüsenleukozyten oder nigte Gerinchsalzhaltigen Wasserextrakte auf Lymphdrüsen, Hoden, Thymus und ane andere Organe (Delezenne, Wright, Arthus 1) u. a.).

DELEZEMME, Arch. de Physiol. (5) 8. WRIGHT, Journ. of Physiol. 28. ARTHUS, Physiol, et Pathol. 4.

arsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Eine wichtige Frage ist die, warum das in den Gefässen kreisende Blut flüssig bleibt, während das gelassene Blut der Gerinnung rasch anheimfällt. Den Grund hierzu sucht man allgemein in dem Umstande, dass das letztere dem Einflusse der lebendigen, unverletzten Gefässwand entzogen wird. diese Ansicht sprechen auch die Beobachtungen mehrerer Forscher. Durch Beobachtungen von Hewson, Lister und Fredericq weiss man, dass wenn eine an zwei Stellen unterbundene, mit Blut gefüllte Vene herauspräpariert wird, das in ihr enthaltene Blut längere Zeit flüssig bleiben kann. BRÜCKE 1) liess ein ausgeschnittenes, mit Blut gefülltes Schildkrötenherz bei 0°C arbeiten und er fand das Blut nach mehreren Tagen ungeronnen. Das aus einem anderen Herzen entleerte, über Quecksilber aufgesammelte Blut gerann dagegen rasch. In einem toten Herzen, wie auch in toten Blutgefässen gerinnt das Blut bald, und ebenso gerinnt es, wenn die Gefässwand durch pathologische Prozesse verändert worden ist.

Bedeutung ler Gefáss wand für as Flüssig leiben des Blutes.

Welcher Art ist nun dieser, von der Gefässwand ausgehende Einfluss auf das Flüssigbleiben des kreisenden Blutes? FREUND hat gefunden, dass das Blut flüssig bleibt, wenn es durch eine gefettete Kanüle unter Ol oder in mit Vaselin ausgegossene Gefässe aufgefangen wird. Wird das in ein eingefettetes Gefäss aufgefangene Blut mit einem eingeölten Glasstabe geschlagen, so gerinnt es nicht, gerinnt aber rasch beim Schlagen mit einem uneingefetteten Glasstabe oder wenn es in ein nicht eingefettetes Gefäss gegossen wird. Die Nichtgerinnung des Blutes beim Auffangen desselben unter Öl ist später von HAYCRAFT und CARLIER bestätigt worden. FREUND fand durch weitere Versuche, dass den die Austrocknung der obersten Blutschichten oder die Verunreinigung mit geringen Staubmengen sogar im Vaselingefäss die Gerinnung hervorrief. Nach FREUND 2) ist es also das Vorhandensein von Adhäsion zwischen dem Blute oder, da das Blut an die normale Gefässwand Adhäsion zeigt (Benno Lewy), vielleicht richtiger zwischen den Formelementen des Blutes und einer Fremdsubstanz und als solche wirkt auch die krankhaft veränderte Gefässwand — welches den Anstoss zur Gerinnung gibt, während der Mangel an Adhäsion das Blut vor der Gerinnung schützt. Bordet und Gengou<sup>8</sup>) haben indessen gezeigt, dass das in ein paraffiniertes Gefäss aufgesammelte Blut durch starkes Zentrifugieren ein Plasma liefern kann, welches - von allen Formelementen befreit — im Paraffingefäss ungeronnen bleibt, in ein nicht paraffiniertes Gefäss übergeführt dagegen gerinnt. Die Adhäsion des Plasmas an einem Fremdkörper kann also auch bei Abwesenheit von Formelementen den Anstoss zur Gerinnung geben. Dass indessen die Adhäsion der Formelemente von grosser

Bedeutung

<sup>1)</sup> HEWSONS Works, ed by GULLIVER, London 1876, zitiert nach GAMGEE. Text Book of physiol. Chemistry. 1. 1880. LISTER, sitiert nach GAMGEE ebenda. FREDERICQ, Recherches sur la constitution du plasma sanguin Gand 1878. BRÜCKE, VIRCHOWS Arch. 12.

<sup>2)</sup> FREUND, Wien. med. Jahrb. 1886. HAYCRAFT und CARLIER, Journ. of Anat. and Physiol. 22. BENNO LEWY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899. Supplbd.

<sup>3)</sup> Annal de l'Institut PASTEUR 17.

ung ist, lässt sich nicht leugnen und wird auch allgemein angenommen. iser Adhäsion unterliegen nun, wie man annimmt, die Formelemente geVeränderungen, welche in bestimmter Beziehung zu der Gerinnung zu secheinen.

Ober die Art dieser Veränderungen gehen die Ansichten leider sehr auser. Nach Alex. Schmidt 1) und der Dorpaterschule findet bei der Geg ein massenhafter Zerfall von weissen Blutkörperchen, namentlich von kleären Leukozyten, statt, und dabei sollen für die Faserstoffgerinnung Bestandteile derselben in das Plasma übertreten. Eine direkte Bezwischen dem Zugrundegehen von Leukozyten und der Gerinnung wird von vielen Forschern geleugnet und nach anderen ist das Wesentliche nin Zerfall der weissen Blutkörperchen, sondern vielmehr ein Austritt von dteilen aus den Zellen in das Plasma, ein Vorgang, der von Löwit 2) lasmoschise" bezeichnet wurde. Ein Austritt von Bestandteilen aus den vor der Gerinnung darf übrigens nicht ohne weiteres als ein Absterbenen angesehen werden, denn es kann hier ebenso gut um einen sekretori-Vorgang sich handeln (ARTHUS, MORAWITZ, DASTRE 8]). Auch den Bluten hat man eine grosse Bedeutung für die Gerinnung zugeschrieben, inle nach einigen Forschern (BIZZOZERO, LILIENFELD, SCHWALBE, MORAWITZ, R) dieselbe einleiten, beschleunigen oder überhaupt ermöglichen, nach n dagegen (Petrone) verhindern sollen 4).

Veränderunger der Form-

Eine ganz besondere Stellung zu dieser Frage hatte allerdiugs WOOLDRIDGE<sup>5</sup>) einem, isdem er nämlich den Formelementen nur eine sehr untergeordnete Bedeutung Gerinnung zuerkannte. Wie er gefunden hatte, kann nämlich ein Peptonplasma, durch Zentrifugieren von sämtlichen Formbestandteilen befreis worden ist, reichliche von Faserstoff liefern, wenn es nur nicht von einer, beim Abkühlen ausfallenden getrennt wird. Diesé Substanz, welche von WOOLDRIDGE A-Fibrinogen genannt ist indessen allem Anscheine nach ein Nukleoproteid, welches nach der einstimmigen mehrerer Forscher von den Formelementen des Blutes, sei es den Blutplättchen oder skozyten, stammt, und die Erfahrungen WOOLDRIDGEs widersprechen also eigentlich ist allgemein akzeptierten Ansicht von der grossen Bedeutung der Formelemente des lär die Gerinnung desselben.

Wooldidges A

Ober die Art derjenigen Stoffe, welche aus den Formelementen des vor und bei der Gerinnung austreten, sind die Ansichten ebenfalls sehr

i) PFLÜGERS Arch. 11. Die Arbeiten ALEX. SCHMIDTS finden sich sonst im Arch. u.) Physiol. 1861 u. 1862; PFLÜGERS Arch. 6, 9, 11, 13. Vergl. besonders ALEX. E: Zur Blutlehre. Leipzig 1892, wo auch die Arbeiten seiner Schüler referiert sind, itere Beiträge zur Blutlehre 1895.

<sup>1)</sup> Wien, Sitzungsber, 89 u. 90 und Prager med. Wochenschr. 1889. (Referiert in 2, f. d. med. Wissensch, 28 (1890), S. 265.)

<sup>1)</sup> MORAWITZ, HOFMEISTERS Beiträge 5; ARTHUS, Compt. rend. soc. biolog. 55; DASTRE 55.

<sup>1)</sup> Vergl. Fusso. 3 S. 221. Ferner: Schwalbe, Unters. z. Blutgerinnung etc., Braun1900; Morawitz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79 u. Hofmeisters Beiträge 4 u. 5;
L. Pylügers Arch. 102; Petrone, Malys Jahresber. 81, S. 170.

Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891).

Alex. Schmidts Theorie.

Nach Alex. Schmidt enthalten die Leukozyten, wie die Zellen überhaupt, zwei Hauptgruppen von Bestandteilen, von denen die einen beschleunigend, die anderen dagegen verlangsamend oder hemmend auf die Gerinnung wirken. Jene können aus den Zellen mit Alkohol extrahiert werden, diese dagegen nicht. Das Blutplasma enthält nach Schmidt höchstens Spuren von Thrombin, enthält aber die Vorstufe desselben, das Prothrombin. Die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe sind selbst weder Thrombin noch Prothrombin und sie wirken in der Weise, dass sie das Thrombin aus dem Prothrombin abspalten. Aus diesem Grunde werden sie von Alex. Schmidt zymoplastische Substanzen genannt. Die Natur dieser Stoffe ist unbekannt und namentlich über ihre Beziehung zu den von anderen Forschern als zymoplastisch wirksam anerkannten Kalksalzen hat Schmidt keine Mitteilungen gemacht.

Theorie von Alex Schmidt.

Die in Alkohol-Äther unlöslichen, gerinnungshemmenden Bestandteile der Zellen sind Proteide, die SCHMIDT Zytoglobin und Präglobulin genannt hat. Die gerinnungshemmende Wirkung dieser Stoffe kann durch Zusatz der zymoplastischen Substanzen aufgehoben werden, und bei der nun stattfindenden Gerinnung wird die Ausbeute an Fibrin bedeutend grösser als bei Abwesenheit der gerinnungshemmenden Proteide. Diese letzteren liefern also das stoffliche Material, aus welchem zuletzt der Faserstoff hervorgeht. Der Vorgang ist nach SCHMIDT Aus dem Präglobulin spaltet sich erst Serumglobulin und hierbei folgender. aus diesem letzteren darauf das Fibringen ab, aus welchem dann das Fibrin Die Aufgabe des Thrombins soll zweierlei Art sein. Das Thrombin soll nämlich erst das Fibrinogen aus dem Paraglobulin abspalten und dann das Fibrinogen in Fibrin umsetzen. Die Annahme einer Fibrinogenabspaltung aus dem Paraglobulin ist indessen eine nicht hinreichend begründete, sehr unwahrscheinliche Annahme.

Während des Lebens ist nach Schmidt die gerinnungshemmende Wirkung der Zellen die vorherrschende, während ausserhalb des Körpers oder bei der Berührung mit Fremdkörpern die gerinnungsbeschleunigende Wirkung vorzugsweise zur Geltung kommt. Die Parenchymmassen der Organe und Gewebe, durch welche das Blut in den Kapillaren fliesst, sind nach ihm diejenigen mächtigen Zellenmassen, welche in erster Linie das Flüssigbleiben des Blutes bedingen.

Theorie von Lilienfeld.

Für die Ansicht, dass in den Formelementen des Blutes sowohl gerinnungshemmende wie gerinnungserregende Stoffe vorkommen, hatte Lilienfeld weitere Beweise geliefert. Bezüglich der Natur dieser Stoffe wich er indessen bedeutend von Alex. Schmidt ab. Während nach dem letztgenannten Forscher die Gerinnungserreger in Alkohol lösliche Stoffe sind und die mit Alkohol erschöpften Proteide nur gerinnungshemmend wirken, soll nach Lilienfeld dagegen sowohl die gerinnungserregende als die gerinnungshemmende Substanz in einem Nukleoproteide, dem Nukleohiston, enthalten sein. Das Nukleohiston spaltet sich leicht in Leukonuklein und Histon, von denen jenes als Gerinnungserreger wirkt, während dieses sowohl intravaskulär, dem Blutgefässsystem ein-

verleibt, als extravaskulär dem Blute seine Gerinnungsfähigkeit raubt. In das Blutgefässsystem gebracht, spaltet sich das Nukleohiston im Tierkörper in seine beiden Komponenten. Es ruft deshalb einerseits ausgedehnte Gerinnungen hervor und andererseits macht es den Rest des Blutes ungerinnbar. Diese Theorie entbehrt indessen, ebenso wie die von ALEX. SCHMIDT, einer hinreichend sicheren tatsächlichen Grundlage.

Schon vor längerer Zeit hat BRÜCKE gezeigt, dass der Faserstoff eine kalziumphosphathaltige Asche liefert. Dass die Kalksalze die Gerinnung beschleunigen oder in fermentarmen Flüssigkeiten sogar hervorrufen können, ist eine durch die Untersuchungen von Verf., GREEN, RINGER und SAINSBURY seit längerer Zeit bekannte Tatsache; aber erst durch die wichtigen Untersuchungen Bedeutung von ARTHUS und PAGES ist die Notwendigkeit der Kalksalze für die Gerinnung Kalksalze. des Blutes oder Plasmas sicher bewiesen worden. Neuere Untersuchungen von SABBATANI 1) zeigen auch die Notwendigkeit der Kalziumsalze oder der freien Kalziumionen, ohne dass hierdurch jedoch die Wirkungsweise des Kalziums bei der Gerinnung aufgeklärt worden ist.

Nach einer früher allgemein akzeptierten, von ARTHUS und PAGES herrührenden Ansicht sollten die löslichen, durch Oxalat fällbaren Kalksalze notwendige Bedingnitse für die fermentative Umwandlung des Fibrinogens sein, indem nämlich das Thrombin bei Abwesen-Theorie von heit von löslichem Kalksalz unwirksam sein sollte. Diese Ansicht ist indessen, wie die Untersuchungen von Alex. Schmidt, Pekelharing und Verf. 2) gezeigt haben, unhaltbar. Das Thrombin wirkt nämlich sowohl bei Ab- wie bei Anwesenheit von fällbarem Kalksalz.

Die Theorie von LILIENFELD, der zufolge das Leukonuklein aus dem Fibrinogen eine Proteinsubstanz, das Thrombosin, abspalten würde, welches darauf mit dem vorhandenen Kalke als eine unlösliche Verbindung, Thrombosinkalk (Fibrin), sich ausscheidet, ist ebenfalls, Theorie von wie Verf., Schäfer und Cramer 3) gezeigt haben, unrichtig. Das Thrombosin Lilienfelds. ist nichts anderes als Fibrinogen, welches in kochsalzarmer oder -freier Lösung von einem Kalksalz gefällt wird.

Nach Pekelharing 1) ist das Thrombin die Kalkverbindung des Prothrombins, und man könnte deshalb auch geneigt sein, das Wesen der Gerinnung in einer Überführung von Kalk auf das Fibrinogen und der Ausscheidung der unlöslichen Kalkverbindung, des Fibrins, zu suchen. Hiergegen kann man indessen unter anderem einwenden, dass man das Fibrin, wenn auch noch nicht absolut kalkfrei jedoch so arm an Kalk erhalten hat (Verf.)5), dass, wenn der Kalk dem Fibrinmoleküle angehörte, das Fibrinmolekül mehr als zehamal grösser Bedeutung als das Hāmoglobinmolekül sein sollte, was nicht anzunehmen ist. Es spricht Katksalze. dies, wie viele andere Beobachtungen, entschieden dafür, dass der Kalk von dem Fibrinogen nur als Verunreinigung mit niedergerissen wird.

<sup>1)</sup> HAMMARSTEN, Nova Acta reg. Soc. Scient. Upsal. (3) 10 1879. GBEEN, Journ. of Physiol. 8; RINGER und SAINSBURY, ebenda 11 u. 12; ARTHUS et PAGES und ARTHUS, vergl, Fussnote 4, S. 171 und HAMMARSTEN, Zeitschr. 1, physiol. Chem. 22; SABBATANI zit. nach Zentralbl, f. Physiol. 16, S. 665,

<sup>2)</sup> HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, wo die anderen Forscher zitiert sind.

<sup>3)</sup> HAMMARSTEN, I. C.; SCHÄFER, Journ. of Physiol. 17; CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

<sup>4)</sup> Vergl. Fussnote 2, S. 176 und besonders VIRCHOW-Festschr. 1, 1891.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

Wenn der Kalk also für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bei Gegenwart von Thrombin ohne Bedeutung zu sein scheint, so widerspricht dies jedoch, wie oben bemerkt, nicht der Beobachtung von ARTHUS und PAGES von der Unentbehrlichkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes und des Plasmas. Es ist wohl nämlich nunmehr sicher, dass die Kalksalze, in Übereinstimmung mit der Annahme PEKELHARINGS, notwendige Bedingnisse für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin sind.

gerinnung.

Versucht man, eine Zusammenfassung der in dem Vorigen angeführten. einander zum Teil widersprechenden Untersuchungen und Ansichten zu machen, so dürfte man wohl folgendes als sichergestellt ansehen können. Für die Gerinnung sind in erster Linie zwei Stoffe erforderlich, das Fibringen und das ptwendige Thrombin. Das Fibrinogen ist in dem Plasma präformiert vorhanden. Thrombin kommt dagegen im lebendigen Blute nicht, wenigstens nicht in nennenswerter Menge als solches vor, sondern wird aus einer anderen Substanz, dem Prothrombin, gebildet. Für das Zustandekommen dieser Thrombinbildung ist die Gegenwart von Kalksalzen notwendig, während die letzteren für die enzymatische Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin nicht notwendig sind. Für die Entstehung des Thrombins aus seiner Muttersubstanz sind aber ausser den Kalksalzen auch andere, zymoplastisch wirkende Substanzen, die in irgend einer Beziehung zu den Formelementen des Blutes stehen, notwendig.

Die noch unaufgeklärten oder streitigen Fragen betreffen also die Thrombinbildung und die Beziehung der Formelemente zu derselben.

Eine solche, noch strittige Frage ist die, ob die Muttersubstanz des Thrombins in dem Plasma des zirkulierenden Blutes enthalten ist, oder ob sie einen der Stoffe darstellt, welche vor der Gerinnung aus den Formelementen In dieser Hinsicht stehen zwei Ansichten einander gegenüber, nämlich die von Alex. Schmidt und die von Pekelharing. Nach Alexander SCHMIDT kommt das Prothrombin in dem zirkulierenden Plasma präformiert vor und es wird von den aus den Formelementen heraustretenden zymoplastischen Substanzen in Thrombin umgewandelt. Pekelharing ist dagegen der Ansicht, dass das Blutplasma keine nennenswerten Mengen Prothrombin ent-Dieser Stoff tritt nach ihm vor der Gerinnung aus den Formelementen in das Plasma über und wird durch die Kalksalze desselben in Thrombin umgewandelt. Das zugunsten dieser Ansicht angeführte Verhalten des durch Blutegelinfus flüssig gehaltenen Blutplasmas, dass es nämlich nicht nach Zusatz von Kalksalzen, wohl aber nach Zusatz von Prothrombinlösung gerinnt, ist indessen nicht ganz beweisend. Das Blutegelextrakt enthält nämlich einen Stoff, das Hirudin, welches nach Morawitz ein Antikörper des Thrombins ist und dasselbe quantitativ neutralisiert. Durch Zusatz von Prothrombin kann also neues Thrombin entstehen, welches, wenn das Hirudin in nicht zu grossem Überschuss vorhanden ist, zur Wirkung kommen kann.

Für die Abwesenheit von Prothrombin im zirkulierenden Plasma spricht eher das Verhalten des Fluornatriumplasmas. Solches Plasma enthält nach

ARTHUS kein Prothrombin, eine Angabe, die von Morawitz insoferne bestätigt worden ist, als nach ihm das Fluoridplasma um so weniger Prothrombin enthält, je weniger verändert das Blut in die Fluornatriumlösung einfliesst. Man kann auch nach ihm, wenigstens bisweilen, ein Fluoridplasma gewinnen, welches kein Auwesen-Prothrombin enthält. Diesen Beobachtungen gegenüber steht indessen die Be-Prothrombin im hauptung von Fuld wie von Schittenhelm und Bodong, dass das Fluoridplasma Prothrombin enthält. Da ferner BORDET und GENGOU 1) gezeigt haben, dass der im Fluoridplasma entstehende Niederschlag das Prothrombin mit niederreissen kann, sind die Beobachtungen von ARTHUS und MORAWITZ in diesem Punkte nicht völlig beweiskräftig, und es ist wahrscheinlich, dass alles Plasma Prothrombin enthält. Das von ARTHUS beobachtete Fehlen des Prothrombins im Peritonealtranssudate vom Pferd dürfte auch schwerlich als schwerwiegender Beweis gegen das Vorkommen dieses Stoffes im Blutplasma herangezogen werden können.

Plasma

Die dunklen Verhältnisse bezüglich der zymoplastischen Substanzen sind in der letzten Zeit etwas aufgeklärt worden, und der Ausgangspunkt der neuen Untersuchungen war die seit langem bekannte, vorher besonders von Delezenne am Vogelblutplasma studierte, gerinnungsbeschleunigende Wirkung verschiedener Gewebsextrakte. Den wirksamen Bestandteil der letzteren nennt Morawitz Thrombo-Thrombokinase, und für die Umwandlung des Prothrombins (des Thrombogens nach Morawitz) soll nach ihm ausser den Kalksalzen auch die Thrombokinase notwendig sein. Die Produktion von Thrombokinase ist nach MORAWITZ eine allgemeine Eigenschaft des Protoplasmas und kommt also auch den Leukozyten zu. Von den letzteren stammt bei Vögeln und zum Teil bei Säugetieren die Thrombokinase des gelassenen Blutes her. Im Säugetierblute sind die Plättchen die wesentliche Quelle derselben. Zur Erzeugung des Thrombins sind Thrombins bildung. nach Morawitz drei verschiedene Substanzen notwendig, nämlich Thrombogen, Thrombokinase und Kalksalze. Das Thrombogen ist jedoch nach MORAWITZ nicht identisch mit dem Prothrombin (anderer Autoren), welches er a-Prothrombin nennt, sondern ist eine Muttersubstanz des letzteren. Der Vorgang bei der Thrombinbildung kann man sich nach ihm in der Weise vorstellen, dass die Kinase erst das Thrombogen in α-Prothrombin umsetzt, welch letzteres dann durch die Kalksalze in Thrombin (a) übergeführt wird.

Die Thrombokinase wird durch Alkohol gefällt und ist nicht hitzebeständig. Sie kann also mit den zymoplastischen Substanzen von ALEX. SCHMIDT nicht identisch sein, und dieser Punkt harrt also weiterer Aufklärung. Die Thrombokinase soll ferner wenigstens nicht in nennenswerter Menge in dem zirkulierenden Blute enthalten sein. Die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Gewebe Thrombooder Gewebsteile rührt, wie oben angegeben, von ihrem Gehalt an Kinase her;

<sup>1)</sup> ARTHUS, Journ. de Physiol. et Pathol. 3 n, 4 und Compt. rend. soc. biol. 56. Die Arbeiten von MORAWITZ findet man in HOFMEISTERS Beiträge 4 und 5 und Deutsch, Arch, f. klin. Med. 79 u. 80; FULD, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 529; mit SPIRO, HOFMEISTERS Beitrage 5; SCHITTENHELM u. BODONG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54; BORDET u. GENGOU, Annal, Instit. Pasteur 18.

zum Teil beruht sie aber auch darauf, dass die Gewebssäfte die sekretorische Tätigkeit der Formelemente anregen.

Untersuchungen von Fuld.

Zu im wesentlichen ähnlichen Resultaten ist auch Fuld 1) unabhängig von Morawitz gelangt, er hat aber andere Namen gewählt. Die drei Substanzen Thrombogen, Kinase und Thrombin werden von ihm resp. Plasmozym, Zytozym und Holozym genannt. Der Grund, warum das zirkulierende Blut flüssig bleibt, ist nach Fuld hauptsächlich der, dass im lebenden Blute das Zytozym stets nur langsam entsteht und dass das dabei entstandene Ferment (Holozym) in eine unwirksame Form übergeht. Ein weiterer Grund liegt darin, dass das Blut einen Antikörper des Fibrinfermentes enthält. Die Annahme von gerinnungshemmenden Antikörpern, meistens Antithrombin, im zirkulierenden Blute scheint nicht nur sehr wahrscheinlich zu sein, sondern es hat in neuerer Zeit Pugliese 1) ein Antithrombin aus Blut und Geweben isoliert.

Ein schwach wirkendes, fermentarmes Serum kann durch Zusatz von Alkali oder Säure (ALEX. SCHMIDT, MORAWITZ) reaktiviert werden und hierbei entsteht nach MORAWITZ ein  $\beta$ -Thrombin Thrombin ( $\beta$ ), welches von dem gewöhnlichen  $\alpha$ -Thrombin etwas verschieden ist. Das  $\beta$ -Thrombin entsteht aus einem besonderen  $\beta$ -Prothrombin, welches nie im Plasma, sondern nur im Serum vorkommt. Fulb erklärt dies durch die Annahme, dass das ge-Thrombin im Serum in Metazym (β-Prothrombin) übergeht, welches darauf durch Alkali oder Saure in Neozym (= \$.Thrombin) übergeführt wird.

von Loeb.

L. LOEB 2), welcher ebenfalls umfassende Untersuchungen über die Blutgerinnung ausgeführt hat, schreibt in Übereinstimmung mit anderen Forschern den gerinnungsbeschleunigenden Stoffen der Gewebe, welche er Gewebskoaguline nennt, eine grosse Bedeutung zu. Diese Koaguline sind zwar nicht identisch mit den Koagulinen der Blutgerinnsel und des Blutserums, wirken aber wie er annimmt ebenso wie diese direkt auf das Fibrinogen. Unter günstigen Umständen kann die Kombination von Blut- und Gewebskoagulinen stärker wirksam sein als die Summe der Einzelwirkungen, Dass dies von einer Aktivierung durch eine Kinase herrühren sollte, ist allerdings eine Erklärungsmöglichlichkeit, ist aber nach ihm nicht bewiesen.

Die Koaguline aus Blut sind, wie oben erwähnt, nach LOEB verschieden von den Spezifität. Gewebskoagulinen. Die ersteren zeigen keine Spezifität, wenn nicht etwa zwischen Wirbellosen und Wirbeltieren. Die letzteren haben dagegen, in ihrer Wirkung auf das Blut, wenigstens bei voneinander weiter entfernten Tierarten eine gewisse Spezifität,

Wollte man versuchen, auf Grund der gegenwärtig vorliegenden Untersuchungen eine kurzgefasste Zusammenstellung der Gerinnungslehre zu machen, so würde sie etwa folgendermassen lauten: In dem zirkulierenden Blutplasma findet sich Fibrinogen, Kalksalze und wahrscheinlich auch Prothrombin. Infolge des stetigen Zerfalles kleiner Mengen von Formelementen werden wahrscheinlich regelmässig kleine Mengen Thrombin gebildet, die indessen zerstört oder von gleichzeitig anwesendem Antithrombin unwirksam gemacht werden. Die Ursache des Flüssigbleibens des Blutes im Leben liegt also in dem Mangel an Thrombin.

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Physiol, 17. Vergl. auch FULD u. SPIRO, HOFMEISTERS Beiträge 5.

<sup>2)</sup> Journal de Physiol. 7.

<sup>3)</sup> Die Arbeiten von LOEB findet man in: The medic, News, New York 1903, VIRCHOWS Arch. 176 und HOFMEISTERS Beitrage 5.

lem Einflusse von Fremdkörpern oder von chemisch reizenden Substanzen Ursachen der Gerinder ausserhalb des Körpers werden die Formelemente des Blutes zu steigerten sekretorischen Tätigkeit angeregt, und es treten aus ihnen (vielas den Leukozyten bei Oviparen, aus denselben aber hauptsächlich aus ittchen bei Säugetieren) reichlichere Mengen Kinase in das Plasma über. ch (wie durch Einwirkung von Gewebssäften ausserhalb des Körpers) is Thrombogen in a-Prothrombin umgewandelt, welches dann durch die ke in Thrombin (α-Thrombin) umgesetzt wird. Das letztere wandelt das gen in Fibrin um.

die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe, wie die Gewebsextrakte und die ze, wirken auf die Thrombinbildung ein. Die Wirkungsweise der Gelatine, be letztere überhaupt gerinnungsbeschleunigend wirkt, was noch nicht Keststeht, ist unbekannt. Die gerinnungshemmenden Stoffe können in Befördernde Fällen direkt auf das Blut einwirken, indem sie wie die Neutral- hemmende be Entwickelung des Thrombins verlangsamen, bezw. wie die Oxalate moride dieselbe verhindern, oder indem sie wie das Hirudin 1) als Antin das Thrombin unwirksam machen oder als das Kobragift als Antikinase In anderen Fällen können sie indirekt wirken, indem sie wie die Albumosen n Körper zur Bildung besonderer Stoffe veranlassen, was in nächster Bezu der intravaskulären Gerinnung steht.

htravaskuläre Gerinnung. Durch die Untersuchungen von ALEX SCHMIDT nen Schülern, wie auch von WOOLDRIDGE WRIGHT<sup>2</sup>) u. a. weiss man, be intravaskuläre Gerinnung durch intravenöse Injektion einer reichlichen Thrombinlösung, wie auch durch Injektion von Leukozyten oder von fibrinogen (unreinem Nukleoproteid) in das kreisende Blut zustande kann. Auch unter anderen Verhältnissen, wie nach Injektion von engift (MARTIN u. a. 3), von einigen nach dem Prinzipe von GRIMAUX Intravaskuach dargestellten eiweissähnlichen Kolloidsubstanzen (HALLIBURTON und rinnung. ING 4) und auch von anderen Stoffen kann eine intravaskuläre Gerinnung b. Wird von den genannten Stoffen zu wenig injiziert, so beobachtet nur eine bedeutend herabgesetzte Gerinnungstendenz des Blutes. Nach RIDGE kann man im allgemeinen behaupten, dass nach einem kurzen Stadium gesteigerter Gerinnungsfähigkeit, welches zu totaler oder intravaskulärer Gerinnung führen kann, ein zweites Stadium heraboder aufgehobener Gerinnungsfähigkeit des Blutes folgt. Jenes Stadium on Wooldridge als positive" und dieses als "negative Phase"

Journ. of Physiol. 15.

Journ. of Physiol. 18.

Die Wirkungsweise des Hirudins ist indessen etwas unklar. Vergl, SCHITTENHELM ONG L. c.

A Study of the intravascular Coagulation etc. Proceed, of the Roy, Irish Acad. (3) auch WRIGHT: Lecture on tissue or Cellfibrinogen, The Lancet 1892, und: On Method of producing immunity etc. British Medic. Journal. Sept. 1891.

der Gerinnung bezeichnet. Diese Angaben sind von mehreren Forschern bestätigt worden.

Dass die positive Phase durch das reichlich eingeführte Thrombin, bezw. durch eine rasche und reichliche Bildung desselben durch eingeführte Kinase zustande kommt, liegt wohl am nächsten anzunehmen. Die Entstehung der negativen Phase, welche besonders leicht, ausser durch Pepsinalbumosen, durch Extrakte auf Krebsmuskeln und andere Gewebe, durch Aalserum, Enzyme, Bakterientoxine, Schlangengifte u. a. hervorgerufen werden kann, hat man ebenfalls in verschiedener Weise zu erklären versucht. Am eingehendsten ist wohl die Wirkung der Albumosen studiert worden, bisher ist man aber zu keinen entscheidenden Resultaten gelangt. Die Behauptung von Pick und Spiro, dass die Wirkung der Albumosen nicht von diesen Stoffen selbst, sondern von einer verunreinigenden Substanz, einem "Peptozym", herrührt, wird von Underhill als unrichtig bezeichnet. Auch die von Conradi bei der Autolyse erhaltenen gerinnungshemmenden Stoffe, die vielleicht Antithrombine sind, scheinen in anderer Weise als die Albumosen zu wirken und können gegenwärtig nicht zur Aufklärung dieser Frage herangezogen werden.

Wirkungsweise der Albumosen.

Negative Phase.

> Die Wirkungsweise der Albumosen, bezw. der anderen ähnlich gerinnungshemmend wirkenden Substanzen ist also noch in Dunkel gehüllt, trotzdem eine grosse Menge Untersuchungen von Grosjean, Ledoux, Contejean, Dastre, FLORESCO, ATHANASIU, CARWALLO, GLEY, PACHON U. GLEY, SPIRO und ELLINGER, Fuld und Spiro, Morawitz, Nolf und in erster Linie Delezenne<sup>2</sup>) vorliegen. Mit Sicherheit dürfte man sagen können, dass die Wirkung eine indirekte ist und dass die Leber und vielleicht auch die Leukozyten und Gefässwände (Nolf) für den Vorgang von Bedeutung sind. Die Ursachen der Nichtgerinnbarkeit des "Peptonblutes" sind zweifacher Art. Einerseits enthält dieses Blut ein Antithrombin und andererseits fehlt in ihm aus unbekannten Gründen das Thrombin, trotzdem solches Blut sowohl Thrombogen wie Kinase zu enthalten scheint. Die Ursache der mangelnden Thrombinbildung ist unbekannt, und nur über die Antithrombinbildung hat man einige Erfahrungen gesammelt. Nach Nolf sollen durch das Pepton (richtiger die Albumosen) die Leukozyten und die Gefässwand alteriert werden und eine Substanz absondern, welche in der Leber eine Antithrombinbildung erzeugt. Nach Delezenne bewirken die Albumosen eine Zerstörung von Leukozyten, und hierbei wird teils eine die Gerinnung befördernde und teils eine dieselbe hemmende Substanz frei. Die erstere soll durch die Leber zerstört werden und hierdurch kommt die Wirkung der hemmenden

<sup>1)</sup> PICK U. SPIRO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. UNDERHILL, Amer. Journ. of Physiol. 9, CONRADI, HOFMEISTERS Beiträge 1.

<sup>2)</sup> GROSJEAN, Travaux du laboratoire de L. FREDERICQ 4. Liége 1892; LEDOUX, ebenda 5, 1896; NOLF, Bull. l'Acad. roy. de Belgique, 1902 und 1905 und Bioch. Zentralblatt 8; SPIRO u. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; FULD u. SPIRO l. c.; MORAWITZ l. c. Die Arbeiten der genannten französischen Forscher findet man in Compt. rend. soc. biol. 46, 47, 48, 50 u. 51 und Arch. de Physiol. (5) 7, 8, 9, 10; vergl. besonders DELEZENNE, Arch. d. Physiol. (5) 10; Compt. rend. soc. biol. 51 und Compt. rend. 180.

z (des Antithrombins) zur Geltung. Das Einzige, was sicher feststeht, ch nur die, besonders von GLEY und PACHON bewiesene Beteiligung der un dieser Gerinnungshemmung; das Ausbleiben der Thrombinbildung wird lie obigen Theorien nicht erklärt.

le Gerinnung des Blutes bei niederen Tieren kann nach L. LOEB1) zweierlei Art sein. teils eine Agglutination von Blutzellen vorkommen und diese Art der Gerinnung ist an Tieren die einzige; es kann aber auch eine wahre Gerinnung eines Fibrinogens kommen. Diese letztere Gerinnung ist im wesentlichen derselben Art wie die bei Gerinnung ist vorkommende, und auch hier kommt eine Wirkung von Kinase (Koagulin) auf bei Kvertebraten.

le Nichtgerinnbarkeit des Leichenblutes rührt nach MOBAWITZ<sup>2</sup>) fast immer daher, nfolge einer Fibrinolyse kein Fibrinogen enthält.

die Gase des Blutes sollen in dem Kap. 17 (Über die Respiration) abalt werden.

## Die quantitative Zusammensetzung des Blutes.

die quantitative Blutanalyse kann nicht das Blut als Ganzes ellein gelten. ss einerseits das Verhältnis von Plasma und Blutkörperchen zueinander dererseits auch die Zusammensetzung eines jeden dieser zwei Hauptbeile für sich zu ermitteln haben. Die Schwierigkeiten, welche einer Aufgabe im Wege stehen, sind besonders mit Rücksicht auf das lebende, Quantitaicht geronnene Blut nicht überwunden worden. Da nun weiter die Zu- Analysen. metzung des Blutes nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern n demselben Bezirke unter verschiedenen Umständen eine verschiedene an, aus welchem Grunde auch eine Menge von Blutanalysen erforderlich dürfte es wohl kaum auffallend erscheinen, wenn unsere Kenntnis von sammensetzung des Blutes noch verhältnismässig dürftig ist.

as relative Volumen der Blutkörperchen und des Serums im defibrinierten kann man nach L. und M. BLEIBTREU 3) nach verschiedenen Methoden ln, wenn man defibriniertes Blut in verschiedenen Verhältnissen mit einer schen Kochsalzlösung vermischt (jedoch so, dass auf ein Vol. Blut höchstens M. Kochsalzlösung kommt), die Blutkörperchen sich zum Boden senken der durch Zentrifugieren abtrennt und die darüber stehende klare Mischung rum und Kochsalzlösung abhebt. Die Methoden sind folgende:

Man bestimmt nach KJELDAHLS Methode den Stickstoffgehalt in mindestens zwei verschiedenen Mischungen von Serum und Kochsalzlösung, berechnet daraus durch kation mit 6,25 den entsprechenden Eiweissgehalt und findet dann das relative Volumen Stüssigkeit x und damit auch das Volumen der körperlichen Elemente (1-x) nach Gleichung:

 $\mathbf{b}\mathbf{x} = \frac{\mathbf{s}_2}{\mathbf{b}_2} \mathbf{e}_2 - \frac{\mathbf{s}_1}{\mathbf{b}_1} \mathbf{e}_1.$  In dieser Gleichung bedeuten (für Mischungen 1 und 2)  $\mathbf{b}_1$  bezw. Methode von Beibtren. der Mischung verwandte Blutvolumen, s, bezw. s, das Volumen der Kochsalzlösung Bleibtren. bezw. e, den Gehalt eines bestimmten Volumens jeder Mischung an Eiweiss.

h) HOFMEISTERS Beiträge 5 u. 6 und VIRCHOWS Arch. 176. Siehe auch: DUCCESCHI, METERS Beiträge 8.

<sup>)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 8.

PFLÜGERS Arch. 51, 55 u. 60.

2. Durch Bestimmungen mit dem Pyknometer ermittelt man das sp. Gewicht des Blutserums, der Kochsalzlösung und mindestens einer in der obigen Weise erhaltenen Mischung von Serum und Kochsalzlösung. Man findet in diesem Falle das relative Volumen des Serums

 $x=\frac{s}{b}\cdot\frac{S-K}{S_0-K}$ . In dieser Gleichung bedeuten s und b die miteinander gemischten Volumina Salzlösung und Blut. S. bedeutet das sp. Gewicht der nach Absetzen der Blutkörperehen gewonnenen Serum-Kochsalzlösung, S<sub>0</sub> das sp. Gewicht des Serums und K das der Kochsalzlösung.

Für das Pferdeblut können noch zwei andere, abgekürzte Methoden zur Anwendung

kommen (vergl. das Original).

Gegen die obigen Methoden sind indessen von mehreren Forschern, wie Eykman, Biernacki und Hedin¹), wichtige Einwendungen erhoben worden, und der Wert dieser Methoden ist noch fraglich. Dasselbe gilt auch von einer anderen, von St. Bugarszky und Tangl ausgearbeiteten und von Stewart²) bezüglich der Berechnungsweise etwas korrigierten Bestimmungsmethode, welche auf der verschiedenen elektrischen Leitfähigkeit des Blutes und des Plasmas basiert. Nach den Untersuchungen von P. Fränckel³) soll man jedoch wenigstens für Menschen-, Pferde-, Rinder- und Hundeblut durch Bestimmung der Leitfähigkeit fast dieselben Werte wie nach dem Bleibtreuschen Verfahren erhalten können. Stewart hat auch zur Bestimmung der Volumina der Blutkörperchen und des Plasmas eine kolorimetrische Methode ausgearbeitet, die der Anwendung wert sein dürfte.

Für klinische Zwecke hat man versucht, das relative Volumen der körperlichen Elemente des Blutes durch Anwendung einer kleinen, von BLIX konstruierten und von Hedin näher beschriebenen und geprüften, Hämatokrit genannten Zentrifuge zu bestimmen. Eine abgemessene Menge Blut wird mit einer ebenfalls genau abgemessenen Menge, am besten dem gleichen Volumen, einer die Gerinnung verhindernden Flüssigkeit gemischt, die Mischung in die Röhren eingeführt und dann zentrifugiert. Nach HEDIN ist es am besten, das durch 1 p. m. Oxalat flüssig erhaltene Blut mit dem gleichen Volumen einer Lösung von 9 p. m. NaCl zu verdünnen. Nach beendetem Zentrifugieren liest man die Höhe der Blutkörperchenschicht in den gradierten Röhren ab und berechnet daraus das Volumen, welches die roten Blutkörperchen (richtiger die Blutkörperchenschicht) in 100 Vol. des fraglichen Blutes einnehmen. Durch vergleichende Zählungen haben Hedin und Daland gefunden, dass unter physiologischen Verhältnissen eine annähernd konstante Relation zwischen dem Volumen der Blutkörperchenschicht und der Anzahl der roten Blutkörperchen besteht, so dass man also aus dem Volumen diese Zahl berechnen kann. Dass eine solche Berechnung auch in Krankheiten, wenn nur die Grösse der roten Blutkörperchen nicht wesentlich von der Norm abweicht, zu annähernd richtigen Zahlen führen kann, hat DALAND4) gezeigt. Bei gewissen Krankheiten, wie z. B. bei der perniziösen Anämie, kann die Methode dagegen so fehlerhafte Resultate hinsichtlich der Anzahl der Blutkörperchen geben, dass sie nicht brauchbar wird.

Der Hämatokri

<sup>1)</sup> BIERNACKI, Zeitscht. f. physiol. Chem. 19; EYKMAN, PFLUGERS Arch. 60; HEDIN, ebenda und Skand. Arch. f. Physiol. 5.

<sup>2)</sup> BUGARSZKY u. TANGL, Zentralbl. f. Physiol. 11; STEWART, Journ. of Physiol. 24.

<sup>3)</sup> FRANCKEL, Zeitschr. f. klin, Med. 52.

<sup>4)</sup> HEDIN, Skand. Arch. f. Physiol. 2, S. 134 u. 361 u. 5; PFLUGERS Arch. 60; DALAND, Fortschritte d. Med. 9.

PPE 1) hat neuerdings gezeigt, dass man durch Zentrifugieren des Blutes · Tourenzahl — mehr als 5000 pro Minute — die Blutkörperchen so g abtrennen kann, dass alle Zwischenflüssigkeit entfernt wird. Infolge Absolutes senheit von Zwischenflüssigkeit ändern sich die Lichtbrechungsverhält- Volumen. fetthaltige Aussenschicht der Erythrozyten wird durchsichtig und die rchensaule wird infolge hiervon durchsichtig, lackfarbig. Wird das der so abgetrennten Blutkörperchenschicht bestimmt und die Anzahl Blutkörperchen durch Rechnung ermittelt, so kann man also nach 'erfahren das absolute Volumen der letzteren bestimmen.

i Bestimmungen des Verhältnisses zwischen Blutkörperchen und Blutit dem Gewichte nach geht man gewöhnlich von den folgenden Er-

idet sich in dem Blute irgend eine Substanz, welche dem Plasma ausch angehört und in den Blutkörperchen nicht vorkommt, so lässt sich alt des Blutes an Plasma berechnen, wenn man die Menge der fragabstanz in 100 Teilen Plasma, bezw. Serum einerseits und in 100 Teilen lererseits bestimmt. Bezeichnet man die Gewichtsmenge dieser Substanz  $\frac{Description}{mung}$  der Plasma mit p und in dem Blute mit b, dann wird also die Menge x Hearmas.

mas in 100 Teilen Blut:  $x = \frac{100.b}{p}$  sein.

s solche Substanz, welche in dem Plasma allein vorkommen soll, ist PPE-SEYLER das Fibrin, von Bunge das Natrium (in gewissen Blutad von Orro<sup>2</sup>) der Zucker bezeichnet worden. Von diesen Substanzen id haben auch die genannten Forscher die Menge des Plasmas, bezw. körperchen, dem Gewichte nach in verschiedenen Blutarten zu bestimmen

ine andere, von Hoppe-Seyler angegebene Methode besteht darin, dass erseits die Gesamtmenge Hämoglobin und Eiweiss in einer Blutportion lererseits die Menge Hämoglobin und Eiweiss in den mit Kochsalzlösung antrifugieren genügend gewaschenen Blutkörperchen einer anderen, gleich Portion desselben Blutes bestimmt. Die zwischen den bei diesen zwei ungen erhaltenen Zahlen sich vorfindende Differenz entspricht derjenigen menge, welche in dem Serum der ersten Blutportion enthalten war. Wird Analytische einer besonderen Portion Serum desselben Blutes das Eiweiss bestimmt, sich leicht die Menge des Serums in dem Blute bestimmen. Die Brauchdieser Methode ist durch Kontrollversuche mit Natriumbestimmungen GE bestätigt worden. Ist die Menge von Serum und Blutkörperchen Blute bekannt, und bestimmt man dann die Menge der verschiedenen andteile in dem Blutserum einerseits und dem Gesamtblute andererseits, sich die Verteilung dieser verschiedenen Blutbestandteile auf die zwei unponenten, Blutkörperchen und Plasma, ermitteln. Nach den Methoden PPE-SEYLER und Bunge sind die Tierblutanalysen Abderhaldens 3), r nicht alle in der Tabelle Platz finden können, ausgeführt worden. lysen von Menschenblut sind vor längerer Zeit von C. Schmidt 1 nach

Prices Arch. 107.

HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem. Analyse. 6. Aufl.; BUNGE, J. Bielogie 12; OTTO, PFLÜGERS Arch. 85.

Zeitschr. f. physiol. Chem. 28 u. 25.

Zitiert und zum Teil umgerechnet nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Aufl. S. 345.

-					_				_																
Zusammen- sekung des Blutes.		Anorg. P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Phosphornaure .	Chlor	Magnesia	Kalk	Eisenoxyd	Kali	Natron	als Nuklein .	Phosphorsäure	Fettsäuren	Fett	Lezithin	Cholesterin	Zucker	Eiweiss	Hamoglobin .	Feste Stoffe	Wasser					
	<del></del>	0,7194	0,8956	0,642	0,0656	ı	0,696	2,157	1	0,0455		0,027		1,504	0,213	ı	8,35	142,2	162,89	272,20	Blut- körperchen 435,09	Schweineblut			
		0,0296	0,1114	2,048	0,0233	0,0689	I	0,152	2,401	0,0123		0,448	1,104	0,805	0,231	0,684	38,26	ļ	46,54	518,36	Serum 564,91				
		0,1140	0,2392	0,5901	0,0056	ı	0,544	0,2351	0,7266	0,0178		l	1	1,220	1,100	ı	20,89	103,10	132,85	192,65	Blut- körperchen 325,5	Rinderblut			
		0,0571	0,1646	2,4889	0,0300	0,0805	ı	0,1719	2,9084	0,0089		ı	0,625	1,129	0,835	0,708	48,901	1	58,249	616,25	Serum 674,5	blut			
		0,76	0,98	0,18	0,04	ı	0,59	1,32	1	0.05		0,02	ı	1,93	0,26	ı	20,05	125,8	153,84	243,87	Blut- körperchen 397,7	Pferdeblut			
		0,05	0,15	2,20	0,03	0,07	ı	0,15	2,62	0,01		0,36	0,50	1,05	0,31	0,90	42,65	ı	51,15	551,1 <b>4</b>	Serum 602,3	blut			
		0,54	0,67	0,60	0,03	ı	0,71	0,11	1,27	0,05		ı	١	1,02	0,56	ı	2,36	145,6	165,10	277,71	Blut- körperchen 442,8	Hundeblut			
		0,05	0,14	2,31	0,03	0,06	1	0,14	2,39	0,01		0,70	0,91	0,98	0,37	0,74	34,05	I	42,89	514,30	Serum 577,2	blut			
				0,90	ı	ı	ı	1,59	0,24	3,74	Anorg. Stoffe				159,59		>		163,33	349,69	Blut- körperchen 513,02	Menschen (Mann)			
				1,72	ı	ı	1	0,15	1,66	4,14	Anorg. Stoffe				43,82	Ore Stoffe			47,96	439,02	Serum 496,98	enblut nn)			
				0,36	!	ı	1	1,41	0,65	3,55	Anorg. Stoffe	-			43,82 120,13 46,70	Ora Stoffe			123,68	272,56	Blut- körperchen 396,24	Mensel (W			
				0,14	ı	ı	l	0,20	1,92	5,07	Anorg. Stoffe				46,70	Org. Stoffe			51,77	551,99	Serum 603,76	Menschenblut (Weib)			

leren Methode ausgeführt worden, die vielleicht ein wenig zu hohe Werte Gewichtemenge der Blutkörperchen geliefert bat. Sämtliche Zahlen beich auf 1000 Teile Blut.

ie Relation zwischen Blutkörperchen und Plasma kann, selbst bei derlierart, unter verschiedenen Verhältnissen recht bedeutend wechseln. Bei 1at man indessen in den meisten Fällen bedeutend mehr Plasma, bis-Plasma und aichlich <sup>2</sup>/s von der Gewichtsmenge des Blutes, gefunden <sup>1</sup>). Für Menschen- körperchen. d Arroner als Mittel von neun Bestimmungen beim Manne 478,8 p. m. perchen und 521,2 p. m. Serum in defibriniertem Blute. Beim Weibe HNEIDER 2) bezw. 349,6 und 650,4 p. m.

er Zucker gehört, wie es scheint, nur dem Serum und nicht den Blut-Dasselbe gilt nach ABDERHALDEN für den Kalk, das Fett und it auch für die Fettsäuren. Die in dem normalen Blute etwa vorhanzleinen Spuren von Gallensäuren sollen dagegen nach CROFTAN 3) in den yten enthalten sein. Die Verteilung der Alkalien auf Blutkörperchen und ist eine verschiedene, indem nämlich die Blutkörperchen vom Schwein, ınd Kaninchen kein Natron enthalten, die des Menschen reicher an Kaad die von Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze bedeutend reicher an n als an Kalium sind. Das Chlor kommt überall in grösserer Menge um als in den Blutkörperchen vor. Das Jod ist nur im Serum enthalten, d das Eisen regelmässig fast ausschliesslich in den Formelementen, in zusammen-Linie in den Erythrozyten vorkommt. Da die Nukleoproteide eisenhaltig kommt immer etwas Eisen in den Leukozyten und Spuren von Eisen m Serum vor. Diese Mengen sind unter normalen Verhältnissen sehr wogegen in Krankheiten die Relation zwischen Hämoglobineisen und m Bluteisen wie es scheint nicht unwesentlich sich ändern kann. In dem sind auch Mangan sowie Spuren von Lithium, Kupfer, Blei, Silber und mstrualblute auch Arsen gefunden worden. Das Blut als Ganzes enthält Nöhnlichen Fällen 770-820 p. m. Wasser mit 180-230 p. m. festen a; unter diesen sind 173-220 p. m. organische und 6-10 p. m. ansche. Die organischen bestehen, mit Abzug von 6-12 p. m. Extraktivaus Eiweiss und Hämoglobin. Der Gehalt des Blutes an diesem letztpten Stoffe ist beim Menschen 130-150 p.m. Bei Hund, Katze, Schwein Herd ist der Hämoglobingehalt etwa derselbe; im Blute von Rind, Stier, Ziege und Kaniuchen war er niedriger (ABDERHALDEN).

Der Gehalt des Blutes an Zucker beträgt nach den meisten Angaben als 1-1,5 p. m. Er scheint von der Beschaffenheit der Nahrung fast ungig zu sein. Nach Fütterung mit grossen Mengen Zucker oder Dextrin indessen von Bleile eine bedeutende Vermehrung des Zuckers beob-

<sup>1)</sup> Vergl. SACHARJIN in HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 447; OTTO, PFLÜGERS 25; Bunge l. c.; L. u. M. Bleibtreu, Pflügers Arch. 51.

ABRONET, MALYS Jahresber. 17; SCHNEIDER, Zentralbl. f. Physiol. 5, S. 362.

<sup>8)</sup> PFLÜGERS Arch. 90.

Zucker im Blute. achtet. Wenn der Zuckergehalt mehr als 3 p. m. beträgt, soll nach Cl. Bernard 1) Zucker in den Harn übergehen und also eine Glykosurie auftreten. Eine Vermehrung des Zuckergehaltes soll, wie zuerst Bernard beobachtete und Fr. Schenck später bestätigte, nach Blutentziehungen stattfinden; nach Henriques 2) betrifft aber, wenigstens beim Hunde, die Vermehrung der Reduktionsfähigkeit nicht den Zucker, sondern hauptsächlich das Jekorin, welches nach demselben Forscher in höherem Grade als der Zucker die Reduktionsfähigkeit des normalen Blutes bedingen soll. Es ist übrigens schwer, den Wert der vielen Angaben über Zuckergehalt und Reduktionsfähigkeit des Blutes zu beurteilen, weil man meistens einen etwaigen Gehalt an Jekorin und gepaarten Glukuronsäuren unberücksichtigt gelassen hat oder nicht berücksichtigen konnte.

Die Menge des Harnstoffes, welch letzterer nach Schöndorff gleichmässig auf Blutkörperchen und Plasma sich verteilt, ist nach Aufnahme von Nahrung größer als im Hunger (GRÉHANT und QUINQUAUD, SCHÖNDORFF) und sie schwankt zwischen 0,2 und 1,5 p. m. Bei Hunden fand Schöndorff beim Hungern ein Minimum von 0,348 p. m. und im Stadium der höchsten Harnstoffbildung ein Maximum von 1,529 p. m. Wesentlich niedrigere Werte erhielt nach einer anderen, direkten Methode Gottlieb, der im Hunger 0,1 bis 0,2 und nach Fleischfütterung 0,28-0,56 p. m. fand. Beim Menschen fand v. Jaksch 3) für normales Blut 0,5-0,6 p. m. Die Menge des Harnstoffes soll im Fieber und überhaupt bei vermehrtem Eiweissumsatze und darauf beruhender vermehrter Harnstoffbildung etwas vermehrt sein. Eine weit bedeutendere Vermehrung der Harnstoffmenge im Blute kommt bei gehemmter Harnausscheidung, wie in der Cholera, auch der Cholera infantum, und bei Affektionen der Nieren und der Harnwege vor. Nach Unterbindung der Ureteren oder nach Exstirpation der Nieren bei Tieren findet eine Anhäufung von Harnstoff in dem Blute statt.

Harnstoff.

Das Blut der Selachier ist, wie v. Schröder als erster zeigte, sehr reich an Harnstoff und die Menge davon kann sogar 26 p. m. betragen. Baglioni\*)

Harnstoff hat nun ferner gezeigt, dass dieser hohe Harnstoffgehalt von grosser Bedeutung Selachiera. ist, indem nämlich der Harnstoff bei diesen Tieren eine notwendige Lebensbedingung für das Herz und sehr wahrscheinlich für alle Organe und Gewebe darstellt.

Das Blut enthält auch Spuren von Ammoniak. Nach Horodynski, Sa-Laskin und Zaleski<sup>5</sup>), welche nach der verbesserten Methode von Nencki und

BLEILE, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1879; BERNARD, Leçons sur le diabète. Deutsch von POSNER 1878.

SCHENCE, PFLÜGERS Arch. 57; HENRIQUES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; vergl. auch Kolisch u. Steiskal, Wien, klin. Wochenschr. 1898.

<sup>3)</sup> GRÉHANT et QUINQUAUD, Journ, de l'anatomie et de la physiol. 20 und Compt. rend. 98; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch, 54 u. 63; GOTTLIEB, Arch, f. exp. Path, u. Pharm. 42; v. JAKSCH, LEYDEN-Festschr. I. 1901.

<sup>4)</sup> v. SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; BAGLIONI, Zentralbl. f. Physiol. 19.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, wo man auch die ältere Literatur findet.

I arbeiteten, ist die Menge davon im arteriellen Hundeblute 0,41 mg g Blut. Das Pfortaderblut ist nach denselben Forschern, trotz der iligen Angaben von Biedl und Wifterberg 1), bedeutend, 8-4,5 mal daran als das Arterienblut. Das Blut von gesunden Menschen enthält Interberg<sup>2</sup>) als Mittel 0.90 mg in 100 ccm. Die Menge der Harnann im Vogelblute 0,1 p. m. betragen (v. SCHRÖDER)<sup>3</sup>). Im Menschenat man unter normalen Verhältnissen bisher nicht sicher Harnsäure nachkönnen, wogegen man sie im Blute bei Gicht, krupöser Pneumonie und Ammonial im Blute. gen anderen krankhaften Zuständen gefunden hat. Milchagure wurde von Salomon und dann von Gaglio, Berlinerriau und Irisawa im senblute gefunden. Ihre Menge kann sehr bedeutend schwanken, BER-LAU fand als Maximum 0,71 p.m. Im Hübnerblute fanden Sarto und YAMA 4) ads Mittel 0,269 p. m., nach Vergiftung mit Kohlenoxyd stieg e Menge auf 1,227 p. m.

## asammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken und unter verschiedenen Verhältnissen.

Arterielles und venöses Blut. Der augenfälligste Unterschied dieser zwei en ist die, von einem verschiedenen Gasgehalte und einem verschiedenen s an Oxyhamoglobin und Hamoglobin herrührende verschiedene Farbe. sterielle Blut ist hellrot; das venöse ist dunkelrot, dichroitisch, in dünnen ten in durchfallendem Lichte grünlich. Das arterielle Blut gerinnt rascher s venöse. Dieses letztere soll nach älteren Angaben, infolge der in den pren stattfindenden Transsudation, etwas ärmer an Wasser, aber reicher an Arterielles rperchen und Hämoglobin als das arterielle Blut sein, was indessen von n Forschern geleugnet wird. Nach den Untersuchungen von KRÜGER<sup>5</sup>) einen Schülern ist der Gehalt an Trockensubetanz und Hämoglobin im der Art. carotie und der Ven. jugularis (bei Katzen) der gleiche. Auch ıtlich des Fettgehaltes konnten RÖHMANN und MÜHSAM 6) keinen Unterzwischen arteriellem und venösem Blut konstatieren.

Pfortader- und Lebervenenblut. In Anbetracht der, im Verhältnis zu leichzeitig gebildeten kleinen Mengen Galle und Lymphe, in der Zeiteinurch die Leber zirkulierenden grossen Blutmenge kann man kaum hoffen, Pfortsderdie chemische Analyse bestimmte Unterschiede in der Zusammensetzung und Leber-venenblut. fortader- und des Lebervenenblutes sicher nachweisen zu können. Die

1

<sup>1)</sup> PFLÖGERS Arch. 88.

B) Wien. klin, Wochenschr. 1897 und Zeitschr. f. klin. Med. 85.

<sup>.3)</sup> Ludwig-Festschr. 1887.

<sup>4)</sup> IRISAWA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17 (ältere Literatur); SAITO u. KATSUYAMA,

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Biologie 26, Hier finden sich auch die Literaturangaben über die Zuasetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken.

<sup>6)</sup> PFLÜGERS Arch. 46.

mmarsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Angaben über solche Unterschiede sind in der Tat auch widersprechend. hat also beispielsweise Drosdoff mehr, Otto dagegen weniger Hämoglobin in dem Lebervenen- als in dem Pfortaderblute gefunden. Nach KRUGER ist der Hämoglobingehalt wie der Gehalt an festen Stoffen im Blute der zu- und abführenden Gefässe der Leber meistens nachweisbar verschieden, ohne dass indessen ein konstantes Verhältnis zu gunsten des einen oder anderen Gefässes sich feststellen lässt. Die streitige Frage von dem verschiedenen Zuckergehalte des Pfortader- und Lebervenenblutes soll in einem folgenden Kapitel (vergl. Kap. 8 über die Zuckerbildung in der Leber) abgehandelt werden. Nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit kann das Pfortaderblut nicht nur reicher an Glukose also sonst werden, sondern es kann auch Dextrin und andere Kohlehydrate enthalten (v. Mehring, Otto) 1). Der Gehalt an Harnstoff soll nach Grehant und Quinquaud 2) in dem Lebervenenblute grösser als in anderem Blute sein. Über den Ammoniakgehalt vergl. man das oben S. 241 Gesagte.

Milsvenen-

and Lebervenenblut

> Das Milzvenenblut ist bedeutend reicher an Leukozyten als das Blut der Die roten Blutkörperchen des Milzvenenblutes sind kleiner als Milzarterie. die gewöhnlichen, weniger abgeplattet und zeigen eine grössere Resistenz gegen Wasser. Das Milzvenenblut soll angeblich reicher an Wasser, Faserstoff und Albumin als gewöhnliches Veneublut sein. Nach v. MIDDENDORFF ist es reicher an Hämoglobin als arterielles Blut. KRUGER 3) und seine Schüler fanden ebenfalls, dass das Blut der Vena lienalis meist hämoglobinreicher ist und mehr feste Stoffe als das arterielle Blut enthält; doch trafen sie auch das entgegengesetzte Verhalten an. Das Milzvenenblut soll langsam gerinnen.

Das Blut kreist mit grösserer Geschwindigkeit Das Driisenvenenblut. durch eine Drüse während der Arbeit (Absonderung) als in der Ruhe, und das abfliessende, venöse Blut hat infolgedessen während der Arbeit eine mehr hellrote Farbe und einen grösseren Gehalt an Sauerstoff. Infolge der Absonderung wird auch das venöse Blut etwas ärmer an Wasser und reicher an festen Stoffen.

Das Muskelvenenblut zeigt insoferne ein entgegengesetztes Verhalten, als es während der Arbeit infolge der dabei gesteigerten Sauerstoffaufnahme des Muskels und der noch mehr gesteigerten Kohlensäureproduktion eine dunklere, mehr venöse Beschaffenheit als in der Ruhe hat.

blut.

Das Menstrualblut soll, einer alten Angabe zufolge, gerinnungsunfähig Diese Angabe ist jedoch irrig und die scheinbare Gerinnungsunfähigkeit Menstrual rührt teils von einem Zurückhalten der Blutgerinnsel in der Gebärmutter und der Scheide, so dass nur flüssiges Cruor zeitweise entleert wird, und teils von einer die Gerinnung störenden Beimengung von Vaginalschleim her. Das Men-

<sup>1)</sup> DROSDOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; OTTO, MALYS Jahresber. 17; v. MERING, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1877, S. 412.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> v. MIDDENDORFF, Zentralbl. f. Physiol, 2, 8, 753; KRÜGER l. c.

at enthält nach GAUTIER und BOURCET Arsen und es soll auch reicher als anderes Blut sein (vergl. Blutserum S. 187).

las Blut verschiedener Geschlechter. Das Blut des Weibes gerinnt ascher, hat ein etwas niedrigeres spezifisches Gewicht, einen grösseren an Wasser und einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als dasjenige schiedener Der Gehalt an Blutkörperchen und Hämoglobin ist etwas kleiner schlechter. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ist im Mittel 146 p. m. [anne und 133 p. m. beim Weibe.

lei Schwangeren hat NASSE eine Abnahme des spezifischen Gewichtes ine Zunahme des Wassergehaltes bis gegen Ende des 8. Monats beob-Von da an stieg das spezifische Gewicht wieder und bei der Geburt wieder normal. Die Faserstoffmenge soll etwas vermehrt sein (BECQUEREL DDIER, NASSE). Die Zahl der Blutkörperchen scheint etwas abzunehmen, r wie auch bezüglich des Hämoglobingehaltes sind jedoch die Angaben widersprechend. Bei trächtigen Schafen fand Cohnstein eine niedrigere on roten Blutkörperchen als bei nicht trächtigen. Dagegen waren bei die roten Blutkörperchen grösser und der Gehalt des Blutes an Hämo-MÖLLENBERG 1) fand in den allermeisten Fällen eine ebenfalls grösser. me des Hämoglobingehaltes bei Schwangeren in den letzten Monaten der

Blut gerer.

Das Blut in den verschiedenen Lebensperioden. Dem mütterlichen gegenüber ist das fötale und kindliche Blut in der Regel reicher sowohl ythrozyten wie an Hämoglobin. Der grösste prozentische Gehalt an zlobin hat das Blut nach den übereinstimmenden Beobachtungen mehrerer er wie Cohnstein und Zuntz, Otto, Winternitz, Abderhalden, MGE u. a., unmittelbar oder sehr bald nach der Geburt, jedenfalls innerler ersten Tage. Beim Menschen hat man 2-3 Tage nach der Geburt aximum (200-210 p. m.) beobachtet, welches grösser als in irgend einer Gehalt an Hämoglobia n Lebensperiode ist. Auf diesem Verhalten beruht auch der von mehreren in verern beobachtete grössere Reichtum an festen Stoffen in dem Blute Neu-Von diesem ersten Maximum sinkt der Gehalt an Hämoglobin und Experchen allmählich zu einem Minimum von etwa 110 p. m. Hämoglobin welches Minimum beim Menschen zwischen dem vierten und achten Jahre Dann steigt der Hämoglobingehalt wieder, bis bei etwa 20 Jahren ein Maximum von 137-150 p. m. erreicht wird. Auf dieser Höhe bleibt Lamoglobingehalt nun bis gegen das 45. Jahr stehen und nimmt dann und allmählich ab (Leichtenstern, Otto)2). Im höheren Alter soll

<sup>1)</sup> NASSE, MALYS Jahresber. 7; BECQUEREL u. RODIER, Traité de chimie pathol. Paris 8. 59; COHNSTEIN, PFLÜGERS Arch. 84, S. 233; MÖLLENBERG, MALYS Jahresber. 81, Vergl. ferner PAYER, Arch. f. Gynäk. 71, nach Ref. in Zentralbl. f. Physiol. 18. 12) COHNSTEIN u. ZUNTZ, PFLÜGERS Arch. 84; WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. MCHTENSTERN, Untersuch. über den Hämoglobingehalt des Blutes etc. Leipzig 1878 MALYS Jahresber. 15 u. 17; ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 84; Schwingi ERS Arch. 78 (Literatur). Vergl. auch FEHRSEN, Journ. of Physiol. 80.

nach älteren Angaben das Blut ärmer an Blutkörperchen und Albuminstoffen, aber reicher an Wasser und Salzen sein.

Die Einwirkung der Ernährung auf das Blut. Bei vollständigem Hungern findet in der Regel keine Verminderung der Menge der festen Blutbestandteile statt (PANUM u. a.). Der Gehalt an Hämoglobin ist wenigstens in der ersten Zeit ein wenig vermehrt (SUBBOTIN, OTTO, HERMANN und GROLL, LUCIANI und BUFALINI) und ebenso nimmt die Zahl der roten Blutkörperchen zu (WORM MÜLLER, BUNTZEN)1), was zum Teil daher rühren kann, dass die Blutkörperchen weniger rasch als das Serum umgesetzt werden, zum Teil aber durch eine grössere Konzentration infolge Wasserverlust bedingt ist. Bei Kaninchen und in geringerem Grade bei Hunden fand Popel, dass vollständige Abstinenz eine Tendenz zu steigendem sp. Gewicht des Blutes zur Folge hat. Der Gehalt des Blutes an Fett kann im Hunger aus dem Grunde etwas vermehrt werden, dass das letztere aus den Fettdepots aufgenommen und den verschiedenen Organen mit dem Blute zugeführt wird (N. SCHULZ, DADDI)<sup>2</sup>).

Wirkung

Inanition.

Nach einer reichlichen Mahlzeit kann die relative Zahl der Blutkörperchen, je nachdem vorzugsweise eine Sekretion von Verdauungssäften oder eine Resorption von Ernährungsflüssigkeit stattfindet, vermehrt, bezw. vermindert werden (Buntzen, Leichtenstern). Die Zahl der farblosen Blutkörperchen kann nach einer an Eiweiss reichen Mahlzeit bedeutend steigen, und nach einer fettreichen Mahlzeit wird das Plasma schon nach kurzer Zeit mehr oder weniger milchig weiss wie eine Fettemulsion. Die Beschaffenheit der Nahrung wirkt auch wesentlich auf den Hämoglobingehalt des Blutes ein. Das Blut der Pflanzen-Wirkung fresser ist im allgemeinen ärmer an Hämoglobin als dasjenige der Fleischfresser, Nahrung. und bei Hunden beobachtete Subbotin bei einseitiger Fütterung mit kohlehydratreicher Nahrung ein Herabsinken des Hämoglobingehaltes von dem physiologischen Mittelwerte 137,5 p. m. zu 103,2-93,7 p. m. Tsuboi s) hat ebenfalls in Versuchen an Kaninchen und Hunden gefunden, dass bei unrichtiger Ernährungsweise mit Brot und Kartoffeln, wobei der Körper unter Abgabe von Eiweiss verhältnismässig viel Kohlehydrat erhält, der Hämoglobingehalt herabgesetzt und das Blut reicher an Wasser wird. Nach LEICHTENSTERN findet eine allmähliche Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute des Menschen bei Verbesserung der Nahrung statt, und nach demselben Forscher soll bei mageren Personen das Blut im allgemeinen etwas reicher an Hämoglobin als bei fetten desselben Alters sein. Einen grossen Einfluss auf die Anzahl und vor allem auf den Hämoglobingehalt der Blutkörperchen übt ein Zusatz von Eisensalzen

<sup>1)</sup> PANUM, VIRCHOWS Arch. 29; SUBBOTIN, Zeitschr. f. Biologie 7; OTTO 1. c.; WORM MULLER, Transfusion und Plethora, Christiana 1875; BUNTZEN, vergl. MALYS Jahresber. 9; HERNANN u. GROLL, PFLÜGERS Arch. 48; LUCIANI u. BUFALINI, MALYS Jahresber. 12.

<sup>2)</sup> POPEL, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 4, S. 354; SCHULZ, PFLUGERS Arch. 65; DADDI, MALYS Jahresber. 80.

<sup>8)</sup> SUBBOTIN I. c.; TSUBOI, Zeitschr. f. Biologie. 44.

zu der Nahrung aus. Wie die Eisensalze hierbei wirken ist streitig 1). Dass nicht allein das in organischen Verbindungen der Nahrung enthaltene Eisen. sondern auch Eisensalze und das medikamentöse Eisen überhaupt hierbei wirksam sind, scheint unzweifelhaft zu sein. Nach Bunge und seinen Schülern wirken die Eisenpräparate indessen nur indirekt. Sie können nämlich den Schwefelwasserstoff im Darmkanale binden und dadurch das in resorptionsfähigen Proteinverbindungen der Nahrung enthaltene Eisen vor der Ausscheidung als Schwefeleisen schützen (Bunge), oder sie können vielleicht durch Reizwirkung auf die blutbereitenden Organe wirksam sein (ABDERHALDEN).

Wirkung

Eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, eine wahre "Plethora polycythaemica", findet nach Transfusion von Blut derselben Tierart statt. Nach Beobachtungen von PANUM und WORM MÜLLER 2) wird in diesem Falle die Blutflüssigkeit rasch eliminiert und umgesetzt — das Wasser Blutwird vorzugsweise durch die Nieren eliminiert und das Eiweiss wird zu Harnstoff etc. verbrannt - während die Blutkörperchen länger sich erhalten und eine Polyzythämie also zustande kommt. Eine relative Vermehrung der roten Blutkörperchen findet nach reichlichen Transsudationen aus dem Blute, wie in der Cholera und bei Herzfehlern mit bedeutenden Stauungen, statt. Eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen hat man auch unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes oder des Höhenklimas beobachtet-VIAULT hatte zuerst die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass bei in hochgelegenen Regionen lebenden Menschen und Tieren die Anzahl der roten Blutkörperchen eine sehr grosse ist. So hat nach ihm z. B. das Lama etwa 16 Millionen Blutkörperchen im cmm. Durch Beobachtungen an sich selbst und anderen Personen wie auch an Tieren fand VIAULT als ersten Effekt des Aufenthaltes in hochgelegenen Orten eine sehr bedeutende Zunahme der Anzahl der roten Blutkörperchen, bei ihm selbst von 5-8 Millionen. Eine ähnliche Vermehrung der roten Blutkörperchen wie auch eine Steigerung des Hämo- Wirkung des Höhe Klimas. globingehaltes unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes ist dann von vielen anderen Forschern sowohl an Menschen wie an Tieren beobachtet worden. Wie aber die Vermehrung zustande kommt, darüber ist man nicht einig. Dass die Blutkörperchenvermehrung nicht eine absolute, sondern nur eine relative ist, und dass es dementsprechend weder um eine Neubildung noch um einen verminderten Untergang der Blutkörperchen sich handelt, wird von mehreren Forschern angenommen. Eine relative Vermehrung könnte aber ihrerseits in klärungen verschiedener Weise zustande kommen. So hat man z. B. eine andere Ver-körperchenteilung der Blutkörperchen im Gefässsystem angenommen, indem nämlich in

<sup>1)</sup> Vergl. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; Häusermann, ebenda 23, wo man auch die Arbeiten von WOLTERING, GAULE, HALL, HOCHHAUS n. QUINCKE zitiert findet. (In derselben Arbeit findet man auch eine Tabelle über den Eisengehalt verschiedener Nahrungsmittel); KUNKEL, PFLUGERS Arch. 61; MACALLUM, Journ. of Physiol. 16; ABDERHALDEN, Zeitschr, f. Biologie 39,

<sup>2)</sup> PANUM, VIRCHOWS Arch. 29; WORM MÜLLER 1. c.

den Kapillaren, deren Blut meistens untersucht wird, mehr Blutkörperchen sich ansammeln würden (ZUNTZ); man hat ferner eine Eindickung des Blutes infolge vermehrter Verdunstung angenommen (GRAWITZ), und endlich hat man auch die Blutkörperchenvermehrung auf eine Verengerung des Gefässsystemes mit Auspressung von Plasma zurückgeführt (BUNGE, ABDERHALDEN)1). Diesen Erklärungsversuchen gegenüber ist jedoch hervorzuheben, dass, wie mehrere zuverlässige Beobachtungen zeigen, unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes eine wirkliche Vermehrung der roten Blutkörperchen stattfindet, und es haben ferner Zuntz<sup>2</sup>) und seine Mitarbeiter gezeigt, dass in dem roten Knochenmark hierbei die Tätigkeit gesteigert ist.

Verminde rung der Zahl der roten Blut-

Eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt bei Anämie aus verschiedenen Ursachen vor. Jede grössere Blutung hat eine akute Anämie oder richtiger Oligämie zur Folge. Schon während der Blutung wird das rückständige Blut durch verminderte Se- und Exkretion wie auch durch eine reichliche Aufnahme von Parenchymflüssigkeit reicher an Wasser, etwas ärmer an Eiweiss und bedeutend ärmer an roten Blutkörperchen. Die Oligämie geht also bald in eine Hydramie über. Der Gehalt an Eiweiss nimmt danach allmählich wieder zu; aber die Neubildung der roten Blutkörperchen geht körperehen. langsamer von statten und nach der Hydrämie folgt also eine Oligozythämie. Nach einiger Zeit ist die Zahl der roten Blutkörperchen wieder aufs Normale gestiegen, aber die Neubildung des Hämoglobins hält der Neubildung der Blutkörperchen nicht gleichen Schritt, und es kann also ein chlorotischer Zustand Eine bedeutende Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt auch bei chronischer Anämie und Chlorose vor; doch kann in solchen Fällen eine wesentliche Abnahme des Hämoglobingehaltes ohne eine wesentliche Abnahme der Zahl der Blutkörperchen vorkommen. Für die Chlorose als kennzeichnend betrachtet man auch allgemein eher eine Verminderung des Hämoglobingehaltes als eine verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen. Die Angaben über die Blutveränderungen bei Anämie und Chlorose differieren übrigens recht wesentlich, und es ist in diesem Zusammenhange daran zu erinnern, dass LORRAIN SMITH (auf Grund seiner Bestimmungen der Sauerstoffkapazität und des Blutvolumens) als das für die Chlorose Wesentliche nicht eine absolute Verminderung des Hämoglobingehaltes, denn die totale Hämoglobinmenge kann normal sein, sondern nur eine relative Verminderung infolge einer bedeutenden Vermehrung des Blutplasmas und der gesamten Blutmenge annimmt 8).

> Eine höchst bedeutende Abnahme der Anzahl der roten Blutkörperchen (auf 300000-400000 in 1 cmm) und Verminderung des Hämoglobingehaltes

<sup>1)</sup> Die einschlägige Literatur findet man bei ABDERHALDEN, Zeitschr. f. Biologie 48; VAN VOORNVELD, PFLÜGERS Arch. 92.

<sup>2)</sup> Höhenklima und Bergwanderungen von N. ZUNTZ, A. LOEWY, FRANZ MÜLLER u. W. CASPARI. Berlin 1906.

<sup>3)</sup> Transact. Pathol. Soc. London 51, 1900. Ausführliche Analysen vom chlorotischen Blute hat F. ERBEN, Zeitschr. f. klin. Med. 47 mitgeteilt.

(auf 1/8 - 1/10) kommt bei der perniziösen Anämie vor (HAYEM, LAACHE u. a.). Dagegen sollen dabei die einzelnen roten Blutkörperchen grösser und reicher an Hamoglobin als gewöhnlich sein. Nach HAYEM steht ihre Anzahl in einem Perniziose umgekehrten Verhältnis zu ihrem Hämoglobingehalte. Ausserdem zeigen die roten Blutkörperchen bei perniziöser Anämie oft, aber nicht immer, diese eigentümlichen und ausserordentlichen Verschiedenheiten an Form und Grösse, welche von QUINCKE 1) als Poikilozytose bezeichnet worden sind.

Die Anzahl der Leukozyten kann, wie oben genannt, unter physiologischen Verhältnissen, wie nach einer eiweissreichen Mahlzeit, vermehrt werden (physiologische Leukozytose). Unter pathologischen Verhältnissen kann eine hochgradige Leukozytose auftreten, und dies ist besonders der Fall in der Leukämie, welche durch einen sehr grossen Reichtum des Blutes an Leukozyten Leukozyte charakterisiert ist. Die Anzahl der Leukozyten ist in dieser Krankheit stark vermehrt und zwar nicht nur absolut, sondern auch im Verhältnisse zu der Anzahl der roten Blutkörperchen, welche in der Leukämie bedeutend vermindert ist. Das Blut der Leukämischen hat ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das gewöhnliche (1,035-1,040) und eine hellere Farbe, als ob es mit Eiter vermischt wäre. Die Reaktion ist alkalisch, nach dem Tode aber oft sauer, sehes Blut. wahrscheinlich von einer Zersetzung des oft bedeutend vermehrten Lezithins herrührend. Im leukämischen Blute hat man ferner flüchtige Fettsäuren, Milchsäure, Glyzerinphosphorsäure, grössere Mengen von Xanthinstoffen und sogen. Charcotsche Kristalle (vergl. den Samen, Kap. 13) gefunden. Das im Leichenblute Leukämischer gefundene Pepton (Albumose) ist nach Erben ein Verdauungsprodukt, welches durch ein von den Leukozyten stammendes, tryptisches Enzym sowie durch Spuren eines peptischen Enzymes gebildet wird. Diese Enzyme sind nach Erben im normalen Blute nicht vorhanden oder in ihm so fest gebunden, dass sie durch Absterben der Zellen nicht frei werden oder jedenfalls ihre Wirkung nicht entfalten können?).

Leukämi-

Über die chemische Zusammensetzung des Blutes in Krankheiten liegt eine grosse Menge von Untersuchungen vor. Da aber über die Zusammensetzung des Blutes bei gesunden Individuen nur wenige Analysen vorliegen, und da folglich die Schwankungen unter physiologischen Verhältnissen zu wenig bekannt sind, ist es schwer, aus den Analysen pathologischen Blutes allgemeine Schlüsse zu ziehen. Da hierzu kommt, dass die Fülle der einander leider nicht selten widersprechenden Angaben über die Zusammensetzung des Blutes kranker Menschen keine kürzere Übersicht gestattet, muss bezüglich der Veränderungen des Blutes in Krankheiten auf grössere Werke hingewiesen werden.

Blut in Krank-

<sup>1)</sup> LAACHE, Die Anamie, Christiania 1883, wo man auch die Literatur findet; QUINCKE, Deutsch. Arch. f, klin. Med. 20 u. 25. Eine ausführlichere chemische Analyse des Blutes hat ERBEN ausgeführt, Zeitschr. f. klin. Med. 40.

<sup>2)</sup> ERBEN, Zeitschr. f. Heitkunde 24 und HOFMEISTERS Beiträge 5. Vergl. auch SCHUMM, ebenda 4 u. 5.

Die Menge des Blutes ist zwar bei verschiedenen Tierarten und bei verschiedenen Körperzuständen etwas schwankend; im allgemeinen wird aber die ganze Blutmenge bei Erwachsenen zu etwa 1/13 – 1/14 und bei Neugeborenen zu etwa 1/19 von dem Körpergewichte angeschlagen. Haldane und Lorrain Smith 1), welche nach einer neuen Methode Bestimmungen der Blutmenge ausgeführt haben, fanden bei 14 Personen Schwankungen zwischen 1/16 und 1/30 Blutmenge des Körpergewichtes. Fette Individuen sind relativ blutärmer als magere. Während der Inanition nimmt die Blutmenge weniger rasch als das Körpergewicht ab (Panum) 2) und sie kann deshalb auch verhältnismässig grösser bei hungernden als bei gut genährten Individuen sein.

Blut-

Durch vorsichtige Aderlässe kann die Blutmenge ohne gefahrdrohende Symptome bedeutend vermindert werden. Ein Blutverlust bis zu ½ der normalen Blutmenge hat kein dauerndes Sinken des Blutdruckes in den Arterien zur Folge, weil nämlich die kleineren Arterien dabei durch Kontraktion der kleineren Blutmenge sich anpassen (Worm Müller)<sup>3</sup>). Blutverluste bis zu ⅓ der Blutmenge setzen dagegen den Blutdruck erheblich herab, und Erwachsenen kann ein Verlust von der halben Blutmenge lebensgefährlich werden. Je schneller die Blutung erfolgt, um so gefährlicher ist sie. Neugeborene sind gegen Blutverluste sehr empfindlich, und ebenso sind fette Personen, Greise und Schwächlinge gegen solche weniger widerstandsfähig. Frauen ertragen Blutverluste besser als Männer.

Die Blutmenge kann auch durch Injektion von Blut derselben Tierart bedeutend vermehrt werden (Panum, Landois, Worm Müller, Ponfick). Nach Worm Müller kann sogar die normale Blutmenge bis zu 83 p. c. vermehrt werden, ohne dass ein abnormer Zustand oder ein dauernd erhöhter Blutdruck eintritt. Eine Vermehrung der Blutmenge bis zu 150 p. c. kann jedoch unter beträchtlichen Blutdruckschwankungen direkt das Leben gefährden (Worm Müller). Wird durch Transfusion von Blut derselben Tierart die Blutmenge eines Tieres vermehrt, so findet eine reichlichere Lymphbildung statt. Das überschüssige Wasser wird durch den Harn ausgeschieden; und da das Eiweiss des Blutserums rasch zersetzt wird, während die roten Blutkörperchen weit langsamer zerfallen (Tschirjew, Forster, Panum, Worm Müller)<sup>4</sup>), kommt allmählich eine Polyzythämie zustande.

Die Blutmenge der verschiedenen Organe hängt wesentlich von der Tätigkeit derselben ab. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel in einem Organe

Bluttrans

<sup>1)</sup> Journ. of Physiol. 25.

<sup>2)</sup> VIRCHOWS Arch. 29.

<sup>3)</sup> Transfusion und Plethora. Christiania 1875.

<sup>6)</sup> PANUM, Nord. Med. Ark. 7; VIRCHOWS Arch. 63; LANDOIS, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875 und: Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875; WORM MÜLLER, Transfusion und Plethora; PONFICK, VIRCHOWS Arch. 62; TSCHIRJEW, Arbeiten aus der physiol. Austalt zu Leipzig 1874, S. 292; FÖRSTER, Zeitschr. f. Biologie 11; PANUM, VIRCHOWS Arch. 29.

als während der Ruhe, und der regere Stoffwechsel ist mit einem reich-Blutzufluss verbunden. Während die Gesamtblutmenge des Körpers Blutverteilung der bleibt, kann also die Blutverteilung in den verschiedenen Organen Organe. chiedenen Gelegenheiten eine verschiedene sein. Im allgemeinen dürfte ler Blutgehalt eines Organes einen ungefähren Massstab für den mehr miger lebhaften Stoffwechsel in demselben abgeben können, und von Gesichtspunkte aus dürfte es von Interesse sein, die Blutverteilung in schiedenen Organen und Organgruppen kennen zu lernen. Nach RANKE<sup>1</sup>), besonders unsere Kenntnis von der Beziehung des Blutfüllungswechsels kigkeitswechsel der Organe zu verdanken haben, soll von der gesamten ige (beim Kaninchen) etwa 1/4 auf sämtliche Muskeln in der Ruhe, das Herz und die grossen Blutgefässe, 1/4 auf die Leber und 1/4 auf e übrige Organe kommen.

Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871.

# Siebentes Kapitel.

# Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate.

# I. Chylus und Lymphe.

Die Lymphe vermittelt den Austausch von Bestandteilen zwischen Blut und Geweben. Aus dem Blute treten in die Lymphe die zur Ernährung der Gewebe nötigen Stoffe über, während die Gewebe ihrerseits an die Lymphe Wasser, Salze und Stoffwechselprodukte abgeben. Die Lymphe stammt also teils von dem Blute und teils von den Geweben her. Vom Standpunkte rein theoretischer Erwägungen kann man folglich mit Heidenham je nach dem Ursprunge der Lymphe zwischen Blutlymphe und Gewebelymphe unterscheiden, wenn es auch noch nicht möglich ist, was der einen und was der anderen Quelle entströmt, zu sondern.

Ursprung er Lymphe.

> In chemischer Hinsicht verhält sich die Lymphe wie das Plasma und sie enthält, wenigstens in der Hauptsache, qualitativ dieselben Stoffe wie dieses. Die Beobachtung von Asher und Barbera 1), dass die Lymphe giftig wirkende Stoffwechselprodukte enthält, widerspricht einer solchen Behauptung nicht, indem nämlich nicht daran zu zweifeln ist, dass diese Produkte mit der Lymphe dem Blute zugeführt werden. Wenn das Blut nicht dieselben giftigen Wirkungen wie die Lymphe zeigt, kann dies an der starken Verdünnung, in welchen diese Stoffe im Blute vorhanden sind, liegen, und der Unterschied zwischen Blutplasma und Lymphe der grösseren Lymphstämme dürfte also wesentlich quantitativer Dieser Unterschied besteht vor allem darin, dass die Lymphe ärmer an Eiweiss ist. Zwischen Lymphe und Chylus von nüchternen Tieren hat man bisher keinen wesentlichen chemischen Unterschied gefunden. Nach fettreicher Nahrung unterscheidet sich der Chylus dagegen von der Lymphe durch seinen Reichtum an äusserst fein verteiltem Fett, welches ihm ein milchähnliches Aussehen gibt und zu dem alten Namen "Milchsaft" Veranlassung gegeben hat.

Übereinstimmung zwischen ympheunilutplasms

Chylus und Lymphe enthalten wie das Plasma Serumalbumin, Serum-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 86.

: Fibringen und Fibrinferment. Besonders die zwei letztgenannten iden sich jedoch nur in geringer Menge in diesen Säften, welche desh nur langsam ("spontan") gerinnen und nur eine kleine Menge Fibrin Wie andere, an Fibrinferment arme Flüssigkeiten gerinnen Chylus und nicht auf einmal vollständig, sondern es treten in ihnen wiederholt neue igen auf.

e Extraktivstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. Zucker enfalls reduzierende Substanz kommt in etwa derselben Menge wie in itserum, aber in grösserer Menge als in dem Blute vor, was daher rührt, Blutkörperchen keinen Zucker enthalten. Das in der Lymphe von 1) nachgewiesene Glykogen kommt, wie er gezeigt hat, nur in den Leukoor. Wie das Blutplasma enthält auch die Lymphe nach Röhmann Extraktiv L ein diastatisches Enzym, und der Chylus eines verdauenden Hundes ıach Lépine 3) eine grosse glykolytische Fähigkeit. Der Gehalt an Harnträgt nach Wurtz 3) bei verschiedenen Tieren 0,12-0,28 p. m. stoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein.

ls Formelemente sind für Chylus und Lymphe gemeinsam: Leukozyten le Blutkörperchen. Der Chylus hat bei nüchternen Tieren das Ausler Lymphe. Nach fettreicher Nahrung ist er dagegen milchig trübe, a kleineren Fettkügelchen wie in der Milch, teils, und zwar hauptsächm staubförmig fein verteiltem Fett. Die Natur des im Chylus vor- Das Fett n Fettes hängt von der Art des Fettes in der Nahrung ab. Zum un-des Chylus. nismässig grössten Teile besteht es aus Neutralfett, und selbst nach ng mit reichlichen Mengen freien Fettsäuren hat man im Chylus haupt-Neutralfette mit nur kleinen Mengen Fettsäuren oder Seifen gefunden j4).

be Gase des Chylus sind noch nicht untersucht worden, und bisher man noch nicht die Gase einer völlig normalen menschlichen Lymphe ht zu haben. Die Gase der Hundelymphe enthalten höchstens Spuren herstoff und bestehen aus 37,4—53,1 p. c. CO<sub>2</sub> und 1,6 p. c. N, bei <sub>Die Gase</sub> 760 mm Hg-Druck berechnet. Die Hauptmasse der Kohlensäure in der der Lymphe. scheint fest chemisch gebunden zu sein. Vergleichende Analysen von d Lymphe haben gezeigt, dass die Lymphe mehr Kohlensäure als das e, aber weniger als das venöse Blut enthält. Die Tension der Kohlennach Pflüger und Strassburg<sup>5</sup>) in der Lymphe geringer als in dem aber grösser als in dem arteriellen Blute.

Compt. rend. de Soc. biol. 47 und Compt. rend. 120; Arch. de physiol. (5) 7. RÖHMANN u. BIAL, PFLÜGERS Arch. 52, 58 u. 55; LÉPINE, Compt. rend. 110. Compt. rend. 49,

VIRCHOWS Arch. 80 u. 123. Bezüglich des Chylusfettes siehe ferner ERBEN, Zeitschr. 1. Chemie 80.

HAMMARSTEN: Die Gase der Hundelymphe. Arbeiten aus der physiol. Anstall zu Jahrg. 1871; STRASSBURG, PFLÜGERS Arch. 6.

Die quantitative Zusammensetzung des Chylus kann selbstverständlich nicht unbedeutend wechseln 1). Die meisten der bisher ausgeführten Analysen beziehen sich ausserdem nur auf dasjenige Gemenge von Chylus und Lymphe, welches in dem Ductus thoracins enthalten ist. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,007 und 1,043. Als Beispiele von der Zusammensetzung des Chylus von Menschen werden hier zwei Analysen mitgeteilt. Die erste ist von Owen-REES am Chylus eines Hingerichteten und die zweite von HOPPE-SEYLER?) in einem Falle von Ruptur des Ductus thoracicus ausgeführt worden. In dem letzten Falle war der Faserstoff vorher abgeschieden. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

		Nr. 1.	Nr. 2.
Wasser		. 904,8	940,72 Wasser
Feste Stoffe			59,28 Feste Stoffe
Fibrin		. Spuren	<del></del>
Albumin			36,67 Albumin
Fett		. 9,2	7,23 Fett
			2,35 Seifen
		Ī	0,83 Lezithin
Übrige organische Sto	offe	. 10,8	1,32 Cholesterin
•			3,63 Alkoholextraktstoffe
		{	0,58 Wasserextraktstoffe
Salze		i i i	6,80 Lösliche Salze
Salze		. 4,4 {	0,35 Uničaliche Salze.

Die Menge des Fettes wechselt sehr und kann nach Einnahme von grossen Fettmengen mit der Nahrung bedeutend vermehrt werden. J. Munk und A. ROSENSTEIN<sup>3</sup>) haben Lymphe, bezw. Chylus aus einer Lymphfistel am Ende Fettgehalt. des oberen Drittels vom Unterschenkel eines 18 jährigen, 60 kg schweren Mädchens untersucht, und der höchste von ihnen nach Fettgenuss beobachtete Fettgehalt der chylösen Lymphe war 47 p. m. In der Hungerlymphe derselben Patientin war der Fettgehalt dagegen nur 0,6-2,6 p. m. Die Menge der Seifen war stets gering und nach Aufnahme von 41 g Fett war die Menge derselben nur etwa 1/20 von der des Neutralfettes.

Analysen des Chylus von Tieren sind auch zu wiederholten Malen ausgeführt worden. Da aber aus diesen Analysen als hauptsächlichstes Resultat die Tatsache hervorzugehen scheint, dass der Chylus eine Flüssigkeit von sehr wechselnder Zusammensetzung ist, welche dem Blutplasma am nächsten steht und von ihm hauptsächlich durch einen grösseren Fettgehalt und einen geringeren Gehalt an festen Stoffen unterschieden ist, dürfte es genügend sein, bezüglich dieser Analysen auf ausführlichere Lehr- oder Handbücher, wie z. B. das Lehrbuch der physiologischen Chemie von v. GORUP-BESANEZ, 4. Auflage,

Die Zusammensetzung der Lymphe ist auch eine sehr wechselnde und das spezifische Gewicht zeigt etwa dieselben Schwankungen wie das des Chylus.

<sup>1)</sup> Vergl. auch PANZER, Zeitschr. f. physiel. Chem. 30.

<sup>2)</sup> OWEN-REES, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 595; HOPPE-SEYLER, ebenda S. 597. Vergl. auch CARLIER, Brit. Med. Journ. 1902, S. 175.

<sup>3)</sup> VIRCHOWS Arch. 128.

Von den hier unten angeführten Analysen beziehen sich Nr. 1 und 2 (von Gubler und Quevenne) auf Lymphe aus dem Oberschenkel einer 39 jährigen Frau und Nr. 3 (v. Scherer) auf Lymphe aus den sackartig ausgedehnten Lymphgefässen des Samenstranges. Nr. 4 ist eine von C. Schmidt 1) ausgeführte Analyse von Lymphe aus dem rechten Halslymphstamme eines Füllen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

		1	2	3	4
Wasser	0	939,9	934,8	957,6	955,4
Feste Stoffe		60,1	65,2	42,4	44,6
Fibrin		0,5	0,6	0,4	2,2
Albumin		42,7	42,8	34,7)	
Fett, Cholesterin, Lezithin		3,8	9,2	-	35,0
Extraktivstoffe		5,7	4,4	- 1	
Salze		7.3	8,2	7,2	7,5

Zusammensetzung der Lymphe.

Die Menge der Salze in der von C. Schmidt untersuchten Pferdelymphe, ebenfalls auf 1000 Teile Lymphe berechnet, war folgende:

Chlornatrium									14	5,67
Natron										1,27
Kali,										0,16
Schwelelsäure										
An Alkalien	geb	und	ene	P	105	pho	rsi	ure		0.02
Phosphorsaur	e E	rder	1 .							0,26

In dem von Munk und Rosenstein untersuchten Falle schwankte die Menge der festen Stoffe in der Lymphe im nüchternen Zustande der Patientin zwischen 35,7 und 57,2 p. m. Diese Schwankungen hängen wesentlich von der Sekretionsgrösse ab, so dass die niedrigeren Werte mit einer lebhafteren Sekretion zusammenfielen und umgekehrt. Die Hauptmasse der festen Stoffe bestand aus Eiweiss, und die Relation zwischen Globulin und Albumin war gleich 1: 2,4 bis 4. Die Mineralstoffe in 1000 Teilen (chylöser) Lymphe waren NaCl 5,83; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,17; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,28; Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 0,28; Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 0,09 und Fe(PO<sub>4</sub>) 0,025.

Unter besonderen Verhältnissen kann die Lymphe so reich an fein verteiltem Fett werden, dass sie dem Chylus ähnlich wird. Solche Lymphe ist von Hensen in einem Falle von Lymphfistel bei einem 10 jährigen Knaben und von Lang<sup>3</sup>) in einem Falle von Lymphfistel am linken Oberschenkel eines 17 jährigen Mädchens untersucht worden. In der von Hensen untersuchten Lymphe schwankte die Menge des Fettes in 19 Analysen zwischen 2,8 und 36,9 p. m.; die von Lang untersuchte Lymphe enthielt als Mittel 24,85 p. m. Fett.

Pathologische Lymphe.

Die Mengen der abgesonderten Lymphe können selbstverständlich unter verschiedenen Verhältnissen bedeutend wechseln und wir haben kein Mittel sie zu messen. Die Mächtigkeit des Lymphstromes ist nämlich weder ein Mass für die Ergiebigkeit der Zufuhr von Ernährungsmaterial zu den Organelementen

GUBLER U. QUEVENNE, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 591; SCHEREE, ebenda S. 591; C. SCHMIDT, ebenda S. 592.

<sup>2)</sup> HENSEN, PFLÜGERS Arch. 10; LANG, vergl. MALYS Jahresber. 4.

noch für die Abfuhr von Stoffwechselprodukten, und die Lymphröhren spielen nach Heidenhain nur "die Rolle von Drainröhren, dazu bestimmt, überschüssige Flüssigkeit aus den Lymphspalten abzuführen, sobald der Druck in den letzteren eine gewisse Höhe überschreitet". Die Menge der aus dem Ductus thoracicus ausfliessenden, 24 stündigen Lymphmenge hat man indessen an Tieren zu bestimmen versucht. Diese Menge beträgt für einen 10 Kilo schweren Hund nach Heidenhain als Mittel 640 ccm.

Lymphe.

Bestimmungen der Lymphmenge an Menschen liegen ebenfalls vor. dem durchtrennten Ductus thoracicus eines 60 Kilo schweren Kranken konnte Noël-Paton 1) als Mittel pro 1 Minute 1 ccm Lymphe gewinnen. Menge kann indessen die Menge pro 24 Stunden nicht berechnet werden. dem Falle von Munk und Rosenstein wurden innerhalb 12-13 Stunden nach der Nahrungsaufnahme im ganzen 1134-1372 g Chylus aufgefangen. im nüchternen Zustande oder nach 18 stündigem Hungern fanden sich noch 50 bis 70 g pro Stunde, zuweilen 120 g und darüber, besonders in der ersten Stunde nach vorausgegangener kräftiger Bewegung.

Auf die Grösse der Lymphabsonderung üben mehrere Umstände einen Während des Hungerns wird weniger Lymphe als merkbaren Einfluss aus. nach Aufnahme von Nahrung gebildet. Bei Versuchen an Hunden beobachtete Einfluss der NASSE 2), dass bei Fütterung mit Fleisch etwa 36 p. c. mehr Lymphe als nach Nahrung. Fütterung mit Kartoffeln und etwa 54 p. c. mehr als nach 24 stündigem Hungern gebildet wurden. Hierher gehört auch die wichtige Beobachtung von Asher und BARBÈRA 3), dass bei reiner Eiweissnahrung der Lymphstrom aus dem Brustgange vermehrt ist, und ferner, dass die Steigerung der Lymphabscheidung der Stickstoffausscheidung im Harne, d. h. also auch der Resorption des Eiweisses aus dem Magen-Darmkanale, parallel geht.

Vermehrung der gesamten Blutmenge, wie z. B. durch Transfusion von Blut, besonders aber verhinderter Abfluss des Blutes durch Unterbindung der Venen hat eine Vermehrung der Lymphmenge zur Folge. Sogar sehr erhebliche Änderungen des Aortendruckes beeinflussen dagegen nach HEIDENHAIN die Ergiebigkeit des Lymphstromes nur wenig. Durch kräftige aktive und passive Bewegungen der Glieder kann man die Lymphmenge steigern (Lesser). Unter dem Einflusse der Curarevergiftung findet eine Vermehrung der Lymphdructes und absonderung statt (PASCHUTIN, LESSER)4) und es nimmt hierbei auch die Menge Umstände der festen Stoffe in der Lymphe zu.

des Blut

Von besonders grossem Interesse sind aber die lymphtreibenden Stoffe,

<sup>1)</sup> Journ. of Physiol. 11.

<sup>2)</sup> Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 593.

<sup>3)</sup> Die Arbeiten von Asher und Mitarbeitern, BARBERA, GIES und Busch über die Lymphbildung findet man in Zeitschr. f. Biologie 86, 87, 40.

<sup>4)</sup> LESSER, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 6; PASCHUTIN. ebenda 7.

. Lymphagoga, von denen es nach Heidenhain 1) zwei verschiedene ruppen gibt. Die Lymphagoga erster Ordnung — Extrakte auf Krebsn, Blutegeln, Anodonten, Leber und Darm von Hunden, ferner Pepton, reiweiss, Erdbeerenextrakt, Stoffwechselprodukte von Bakterien u. a. m eine reichliche Lymphabsonderung ohne Erhöhung des Blutdruckes, erbei wird das Blutplasma ärmer, die Lymphe dagegen reicher an Eiweiss her. Für die Bildung dieser Lymphe, die von ihm als Blutlymphe best wurde, glaubte HEIDENHAIN eine besondere sekretorische Wirkung des arwandendotheles annehmen zu müssen. Die Lymphagoga zweiter Ordnung 2 Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze — rufen ebenfalls eine the Lymphbildung hervor. Hierbei werden aber sowohl das Blut wie die be reicher an Wasser als vorher. Dieser vermehrte Wassergehalt rührt HEIDENHAIN von einer vermehrten Wasserabgabe der Gewebselemente her, iese Lymphe soll also nach ihm hauptsächlich Gewebelymphe sein. ldung dieser Lymphe muss allerdings die Diffusion eine grosse Bedeutung ; daneben sollen aber auch -- nach Heidenhain wenigstens für gewisse wie den Zucker — die Endothelzellen sekretorisch wirksam sein.

Lymph-

Während man früher die Lymphbildung in rein physikalischer Weise, sächlich durch Filtration und ferner durch Osmose zwischen Blut und Gehüssigkeit zu erklären versucht hatte, war es also nach Heidenhain, dem mch Hamburger später anschloss, notwendig, ausserdem auch eine aktive, brische Tätigkeit des Kapillarendotheles anzunehmen.

Lymph-bildung.

Eine andere Anschauung, welche ebenfalls neben den physikalischen Vorn ein besonderes physiologisches Moment zur Erklärung der Lymphbildung zieht, rührt von Asher und seinen Mitarbeitern (Barbèra, Gies und b) her. Nach ihnen ist die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe; Menge ist von der grösseren oder geringeren Tätigkeit derselben abhängig, die Lymphe ist dadurch ein Mass der Arbeit der Organe. dung zwischen Lymphbildung und Organarbeit ist auch für mehrere e, insbesondere für die Leber bewiesen worden. Starling hatte gezeigt, nach Einführung von Lymphagoga erster Ordnung hauptsächlich Lebere sezerniert wird, was er als einen Beweis gegen die Ansicht HEIDENHAINS ttete und durch die Annahme einer, infolge der giftigen Reizwirkung dieser , erhöhten Permeabilität der Gefässwaud erklären zu können glaubte. Nach Ansieht. 🗷 dagegen rührt dieser gesteigerte Lymphfluss daher, dass die fraglichen - wie überhaupt diejenigen Einflüsse, welche die Tätigkeit der Leber m — zu einer vermehrten Lymphbildung in diesem Organe führen. Diese ame findet eine Stütze in den Erfahrungen über die Einwirkung der hagoga auf Blutgerinnung und Lebertätigkeit (DELEZENNE u. a.), denn nach

<sup>1)</sup> HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 49. Vergl. auch HAMBURGER, Zeitschr. f. Biologie 80 und besonders Zieglers Beitr. zur path. Anat. u. zur allgem. Path. 14, S. 443; DU Bois-Reymonds Arch. 1895 u. 1896.

GLEY haben diese Stoffe gleichzeitig eine lymphagoge und eine, die Sekretion der Drüsen anregende Wirkung. Ein direkter Beweis für die Einwirkung der Lymphagoga erster Ordnung auf die Organe liegt ferner darin, dass nach KUSMINE Pepton, Blutegelextrakt und die Extraktivstoffe der Krebsmuskela direkt auf die Leberzellen einwirken und morphologische Veränderungen derselben hervorrufen. Der Zusammenhang zwischen Organarbeit und Lymphbildung ist übrigens ausser von den genannten Forschern auch von anderen an Muskeln und Drüsen (HAMBURGER, BAINBRIDGE) gezeigt worden 1).

Die Grösse der Organarbeit übt also gewiss einen wesentlichen Einfluss auf Menge und Beschaffenheit der Lymphe aus. Hieraus lassen sich aber keine bestimmten Schlüsse darüber ziehen, ob die Lymphbildung durch physikalischchemische Vorgänge allein zu stande kommt, oder ob hierbei besondere, nicht näher definierbare, sog. sekretorische Kräfte mitwirken. Hinsichtlich dieser viel umstrittenen Frage ist in erster Linie daran zu erinnern, dass durch wichtige Arbeiten von Heidenhain, Hamburger, Lazarus-Barlow u. a., wie auch durch die Untersuchungen von Asher und Gies und von Mendel und Hooker<sup>2</sup>) über den stundenlang anhaltenden postmortalen Lymphfluss, die alte Filtrationshypothese unhaltbar geworden ist. Dass die Rolle der Filtration im Verhältnis zu derjenigen der osmotischen Kräfte nur eine geringe sein kann, ist auch von den Anhängern der physikalisch-chemischen Theorie der Lymphbildung kräftig hervorgehoben werden.

Dass die Arbeit der Drüsen- und Gewebezellen einen Unterschied in dem

osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Kapillarwand bewirken muss, haben mehrere Forscher (KORANYI, STARLING, ROTH, ASHER u. a.) in klarer Weise dargelegt. Dass dem auch so sein muss, geht aus mehreren Verhältnissen und schon daraus hervor, dass bei der Desassimilation in den Zellen Stoffe von hohem Molekulargewicht in eine grössere Anzahl von kleineren Molekülen gespalten werden, welch letztere direkt, falls sie die Zellen verlassen und in die Gewebeflüseigkeit übergehen, oder indirekt, wenn sie in den Zellen verbleiben, die osmotische Spannung innerhalb derselben vermehren und dadurch eine Wasseraufnahme aus der Flüssigkeit verursachen, den osmotischen Druck der Gewebeflüssigkeit vermehren müssen. Da die Zellen auch umgekehrt durch Synthese aus einfachen Molekülen ihre hochkomplizierten Bestandteile aufbauen, und da die Hauptprodukte der Desassimilation Kohlensäure und Wasser sind, lassen sich diese verwickelten Verhältnisse allerdings noch nicht klar überblicken. Wie man sich aber die Sache vorstellt, immer müssen hierdurch Anderungen in der einen oder anderen Richtung in dem osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Kapillarwand entstehen. Ob aber diese und andere physi-

ypothese.

Osmo-

tischer ruck und

Lymph-bildung.

kalisch-chemischen Vorgänge zur Erklärung der Lymphbildung allein genügend

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der hier zitierten Arbeiten wie bezüglich der Literatur über Lymphbildung überhaupt kann auf die Arbeit von ELIANGER, "Die Bildung der Lymphe", Ergebnisse der Physiologie 1, Abt. 1, 1902, und ASHER, Biochem. Zentralbl. 4 hingewiesen werden.

<sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 7. Siehe im übrigen Fussnote 1.

COHNSTEIN, ELLINGER), ist noch eine offene, streitige Frage. (Man verhierüber Ellinger: "Die Bildung der Lymphe", Ergebnisse der Physio-3d. I, Abt. 1, S. 355, und L. Asher: "Die Bildung der Lymphe", Bioches Zentralblatt 4 S. 1 und 45).

Die serösen Häute werden normalerweise von Flüssigkeit feucht erhalten,

#### II. Transsudate und Exsudate.

Menge jedoch nur an wenigen Orten, wie in der Perikardialhöhle und rachnoidealräumen, so gross ist, dass sie der chemischen Analyse zugängemacht werden kann. Unter krankhaften Verhältnissen dagegen kann chlicherer Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die serösen Höhlen, Unterhautzellgewebe oder unter die Epidermis stattfinden und in dieser Transcudate können pathologische Transsudate entstehen. Dergleichen, der Lymphe rerwandte, echte Transsudate sind im allgemeinen arm an Formelementen, syten, und liefern nur wenig oder fast gar kein Fibrin, während die entthen Transsudate, die sog. Exsudate, im allgemeinen reich an Leukozyten ınd verhältnismässig viel Fibrin liefern. In dem Masse, wie ein Transreicher an Leukozyten ist, steht es dem Eiter näher, während es mit abndem Gehalte an solchen den eigentlichen Transsudaten oder der Lymphe her wird.

Es wird gewöhnlich angenommen, dass für die Entstehung der Transund Exsudate die Filtration von grosser Bedeutung sei. Als Stütze für Anschauung hat man auch den Umstand angeführt, dass diese sämtlichen gkeiten die im Blutplasma vorkommenden Salze und Extraktivstoffe in lerselben Menge wie das Blutplasma selbst enthalten, während der Gehalt weiss regelmässig kleiner als in dem Blutplasma ist. Während die vermen, zu dieser Gruppe gehörenden Flüssigkeiten etwa denselben Gehalt zen und Extraktivstoffen haben, unterscheiden sie sich nämlich voneinander ächlich durch einen verschiedenen Gehalt an Eiweiss und Formelementen stehungs nch durch einen verschiedenen Gehalt an den Umsetzungs- und Zerfalls. Transsudate sten der letzteren — verändertem Blutfarbstoffe, Cholesterin usw. instimmung in dem Gehalte an Salzen und Extraktivstoffen zwischen Blut ranssudaten kann allerdings ebensowenig wie bezüglich der Lymphbildung weis für eine Filtration dienen, aber trotzdem kann aus anderen Gründen daran gezweifelt werden, dass ausser der Osmose auch die Filtration oft tosser Bedeutung für das Zustandekommen eines Transsudates ist. m Umfange die Filtration bei ganz normaler Gefässwand wirksam ist aber noch dahin.

Als ein zweites, wichtiges Moment für das Zustandekommen einer Transnimmt man allgemein auch eine krankhaft veränderte Permeabilität apillarwände an. Durch diese Annahme erklärt man oft den Umstand,

mmarsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

Permea-bilität der

dass der grösste Gehalt an Eiweiss in den Transsudaten bei entzündlichen Vorgängen vorkommt, wobei man indessen auch dem reichlicheren Gehalte solcher Transsudate an Formelementen gebührende Rechnung trägt. Aus dem grossen Gefässwand Gehalte an zerfallenden Formelementen erklärt sich auch zum grossen Teil der hohe Eiweissgehalt der Transsudate bei formativer Reizung überhaupt. Durch die Gegenwart von Formelementen ist wohl auch die von PAIJKULL 1) gemachte interessante Beobachtung zu erklären, dass in vielen Fällen, in welchen eine entzündliche Reizung stattgefunden hat, die Flüssigkeit Nukleoalbumin (oder Nukleoproteid?) enthält, während diese Substanz in den Transsudaten bei Abwesenheit von entzündlichen Prozessen zu fehlen scheint. Eine solche phosphorhaltige Proteinsubstanz kommt jedoch nicht in allen entzündlichen Exsudaten vor.

Entstehung

Wenn eine sekretorische Funktion dem Kapillarendothel, entsprechend den der Anschauungen von Heidenhain, zukommen würde, hätte man a priori als dritte Ursache der Transsudation auch eine abnorm gesteigerte Sekretionsfähigkeit dieses Endothels anzunehmen. Diejenigen Beobachtungen, welche zugunsten einer solchen Annahme sprechen, dürften jedoch ebenso gut durch die Annahme einer veränderten Permeabilität der Kapillarwand erklärt werden können.

Durch eine verschiedene Beschaffenheit des Kapillarendothels hat man vielleicht auch den von C. Schmidt 2) beobachteten verschiedenen Eiweissgehalt der Gewebeflüssigkeiten in verschiedenen Gefässbezirken zu erklären. So ist beispielsweise der Eiweissgehalt der Perikardial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit bedeutend grösser als derjenige der sehr eiweissarmen Flüssigkeiten der Arachnoidealräume, des Unterhautzellgewebes Eiweissgehalt der oder der vorderen Augenkammer. Einen grossen
Transsudate Beschaffenheit des Blutes aus; so ist bei Hydrämie der Eiweissgehalt des Transsudates niedrig. Mit zunehmendem Alter eines Transsudates, wie z. B. einer Hydrozeleflüssigkeit, kann der Gehalt desselben an Eiweiss, wahrscheinlich durch Resorption von Wasser, ansteigen, und es können sogar seltene Ausnahmefälle vorkommen, bei welchen ohne vorausgegangene Blutungen der Eiweissgehalt sogar grösser als in dem Blutserum ist.

Die Eiweissstoffe der Transsudate sind hauptsächlich Serumalbumin, Serumglobulin und ein wenig Fibrinogen. Albumosen und Peptone kommen, mit Ausnahme vielleicht für die Zerebrospinalflüssigkeit und für diejenigen Fälle, wo eine Autolyse in der Flüssigkeit stattgefunden hat 3), nicht vor. Die nicht entzündlichen Transsudate gerinnen in der Regel nicht spontan oder nur äusserst langsam. Nach Zusatz von Blut oder Blutserum gerinnen sie. Die entzündlichen Exsudate gerinnen dagegen regelmässig spontan und sie enthalten, wie

<sup>1)</sup> Vergl, MALYs Jahresber, 22.

<sup>2)</sup> Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 607.

<sup>3)</sup> UMBER, Münch, med, Wochenschr, 1902 und Berlin, klin, Wochenschr, 1903. Bezüglich der Autolyse in Transsudaten vergl, man ferner GALDI, Biochem. Zentralbl. 3, EPPINGER Zeitschr. f. Heilkunde 25 und ZAK, Wien, klin, Wochenschr, 1905.

iders Palikull gezeigt hat, oft Nukleoproteid (oder Nukleoalbumin). entzündlichen Exsudaten hat man auch regelmässig eine andere, durch säure fällbare Proteinsubstanz beobachtet, die in Transsudaten nicht oder Eineise stens nur in kleiner Menge vorkommt. Diese, von MORITZ, STAEHELIN, Transsudate ER und RIVALTA beobachtete und studierte Substanz ist nach den drei erstınten Forschern phosphorfrei, während sie nach RIVALTA ein phosphorres Pseudoglobulin sein soll. Von UMBER wird sie als Serosamuzin benet, trotzdem sie nur äusserst wenig reduzierendes Kohlehydrat gibt. Nach HIM 1) soll sie nur ein Teil des Globulins sein, eine Ansicht, die indessen rstens nicht für alle Fälle richtig sein kann. v. Holst?) hat nämlich die iben von Umber insoferne bestätigt, als er aus einer Aszitesflüssigkeit bei inom des Magens und des Bauchfells eine Muzinsubstanz isolieren konnte, owohl mit dem Umberschen Serosamuzin wie mit dem Synoviamuzin identisch in scheint. Allem Anscheine nach kommen in den Trans- und Exsudaten unter hiedenen Verhältnissen verschiedenartige Proteinsubstanzen vor, wenn auch hnlichenfalls die Globuline neben dem Serumalbumin die Hauptmenge dern bilden. Mukoide Substanzen, welche zuerst vom Verf. in einigen Fällen Aszites ohne Komplikation mit Ovarialtumoren als Spaltungsprodukte einer komplizierten Substanz beobachtet wurden, scheinen nach PAIJKULL 3) regelige Bestandteile der Transsudate zu sein und sie stehen wahrscheinlich in r Beziehung zu dem obengenannten Serosamuzin.

> hen here <sub>Eiweiss-</sub> icht <sup>stoffe</sup>. ber

Über die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin sind zahlreiche rsuchungen, in neuerer Zeit von Joachim sogar über die Relation zwischen globulin" und Gesamtglobulin, ausgeführt worden. Irgendwelche sichere bestimmte Schlüsse lassen sich jedoch aus diesen Bestimmungen noch nicht n. Die Relation schwankt in verschiedenen Fällen bedeutend, scheint aber HOFFMANN und PIGEAND<sup>4</sup>) in jedem Falle dieselbe wie in dem Blutserum fraglichen Individuums zu sein.

Spez. Gewicht.

Das spez. Gewicht geht dem Eiweissgehalte ziemlich parallel. Man hat versucht, das verschiedene spez. Gewicht als Unterscheidungsmerkmal shen Transsudaten und Exsudaten zu benutzen (Reuss)<sup>5</sup>), indem nämlich oft ein spez. Gewicht unter 1015—1010 zeigen, während bei diesen das Gewicht bis 1018 oder darüber steigen soll. Diese Regel trifft allerdings telen, aber nicht in allen Fällen zu.

Die Gase der Transsudate bestehen aus Kohlensäure nebst nur kleinen ben von Stickstoff und höchstens Spuren von Sauerstoff. Die Kohlensäure-

<sup>1)</sup> PAIJKULL l. c.; MORITZ, Münch. med. Wochenschr. 1902; STAEHELIN, ebenda 1902; R., Zeitschr. f. klin. Med. 48; F. RIVALTA, Bioch. Zentralbl. 2 u. 5; JOACHIM, PFLÜGERS 98.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.

<sup>8)</sup> HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; PAIJKULL l. c.

<sup>4)</sup> JOACHIM I. c.; HOFFMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16; PIGEAND, vergl. Jahresber. 16.

<sup>5)</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. 28. Vergl. ferner OTT, Zeitschr. f. Heilkunde 17.

Gase.

spannung ist in den Transsudaten grösser als in dem Blute. Beimengung von Eiter setzt den Gehalt an Kohlensäure herab.

Extraktiv-

Die Extraktivstoffe sind, wie oben gesagt, dieselben wie in dem Blutplasma; aber es kommen auch in den Transsudaten bisweilen Extraktivstoffe, wie z. B. Allantoin in Aszitesflüssigkeiten (Moscatelli) 1), vor, welche noch nicht im Blute nachgewiesen worden sind. Harnstoff scheint in sehr wechselnder Menge vorzukommen. Zucker kommt ebenfalls in den Transsudaten vor: man weiss aber noch nicht, inwieweit die Reduktionsfähigkeit hier wie in dem Blutserum auch von anderen Stoffen herrührt. Eine reduzierende, nicht gärungsfähige Substanz ist indessen von Pickardt in Transsudaten gefunden worden. Der Zucker ist meistens Glukose; in mehreren Fällen kommt aber auch Lävulose vor 2). Fleischmilchsäure hat C. Külz 3) in der Perikardialflüssigkeit vom Ochsen gefunden und Bernsteinsäure ist in einigen Fällen in Hydrozeleflüssigkeiten gefunden worden, während man sie in anderen Fällen gänzlich vermisst hat. Leuzin und Tyrosin hat man bei Leberleiden, in eiterigen, in Zersetzung übergegangenen Transsudaten und nach Autolyse gefunden. Unter anderen in Transsudaten gefundenen Extraktivstoffen sind zu nennen: Harnsäure, Purinbasen, Kreatin, Inosit und Brenzkatechin (?).

Die Verteilung der stickstoffhaltigen Substanzen in menschlichen Transund Exsudaten ist bisher nur wenig studiert worden. OTORI 4) hat gefunden, dass in bezug auf Harnstoff- und Aminosäurengehalt kein wesentlicher Unterschied zwischen serösem Exsudat und Transsudat besteht. Der Gehalt an Gesamtstickstoff und Eiweissstickstoff geht dem sp. Gewicht parallel, und ebenso Verteilung verhält sich meistens der absolute Wert des Ammoniakstickstoffes und des Purinstickstoffes. Der Wert des Aminosäurenstickstoffes und des Harnstoffstickstoffes ist im Eiter um so grösser, je höher das sp. Gewicht ist. In serösen Exsudaten und in Transsudaten ist dagegen die Menge des Harnstoffstickstoffes und des Aminosäurenstickstoffes nicht dem sp. Gewichte proportional, sondern von den allgemeinen Zirkulationsverhältnissen des Körpers abhängig.

des Stick-stoffes.

Die Untersuchungen über die molekularen Konzentrationsverhältnisse haben gezeigt, dass zwischen Exsudaten und Transsudaten keine wesentlichen und konstanten Unterschiede bestehen. Die osmotische Konzentration und die Konzentration der Elektrolyte sind im allgemeinen etwa dieselben wie beim Blutserum, wenn man auch bisweilen ziemlich abweichende Werte gefunden hat. Molekulare Die Konzentration der Elektrolyte zeigt nach Bodon 5) ebenso wie bei dem Blutserum viel geringere Schwankungen als die Gesamtkonzentration. Die titrimetrische Alkaleszenz ist in Trans- und Exsudaten etwa dieselbe und derjenigen

Konzentration.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 13.

<sup>2)</sup> PICKARDT, Berlin, klin. Wochenschr. 1897. Vergl, ferner ROTMANN, Münch. med. Wochenschr. 1898; NEUBERG u. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

<sup>3)</sup> Zeitschrift f. Biologie 32.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Heilkunde 25.

<sup>5)</sup> PFLUGERS Arch. 104, we man such Literaturhinweisungen findet.

des Blutserums gleich. Die Ermittelung der HO-Ionenkonzentration hat gezeigt, dass die Trans- und Exsudate in dieser Hinsicht ebenso neutral wie das Blutserum sind (Bodon).

Aus dem oben Mitgeteilten folgt, dass ausser einem verschiedenen Gehalte an Formelementen ein verschiedener Gehalt an Eiweiss den wesentlichsten, bisher bekannten chemischen Unterschied in der Zusammensetzung der verschiedenen Trans- und Exsudate darstellt. Aus dem Grunde sind auch die quantitativen chemischen Analysen hauptsächlich insoferne von Interesse, als sie auf den Eiweissgehalt Bezug nehmen, und dies ist auch der Grund, warum in der Folge bezüglich der quantitativen Zuzammensetzung das Hauptgewicht auf den Eiweissgehalt gelegt wird.

Perikardialflüssigkeit. Die Menge dieser Flüssigkeit ist auch unter physiologischen Verhältnissen so gross, dass man von Hingerichteten eine für die chemische Untersuchung genügende Menge derselben hat erhalten können. Diese Flüssigkeit ist zitronengelb, etwas klebrig und liefert angeblich mehr Perikardial-Fasers toff als andere Transsudate. Der Gehalt an festen Stoffen war in den von v. Gorup-Besanez, Wachsmuth und Hoppe-Seyler 1) ausgeführten Analysen 37,5 bis 44,9 p. m. und der Gehalt an Eiweiss 22,8-24,7 p. m. In einer vom Verf. unternommenen Analyse einer frischen Perikardialflüssigkeit von einem hingerichteten jungen Manne war die Zusammensetzung folgende, auf 1000 Gewichtsteile berechnet:

Wasser	960,85			
Feste Stoffe	39,15			
		(Fibrin .		0,31
Eiweiss	28,60	Globulin		5,95
		Albumin		22,34
Lösliche Salze .	8.60	(NaCl .		7.28
Unlösliche Salze	0,15	,		-
Extraktivstoffe.	2,00			

Perikardialfliesigkeit.

Fast dieselbe Zusammensetzung hatten die von FRIEND2) analysierten Perikardialflüssigkeiten von Pferden, mit der Ausnahme jedoch, dass diese Flüssigkeiten relativ reicher an Globulin waren. Die gewöhnliche Angabe, dass die Perikardialflüssigkeit reicher an Fibrinogen als andere Transsudate ist, dürfte kaum genügend begründet sein. In einem Falle von Chyloperikardium, bei welchem es wahrscheinlich um Berstung eines Chylusgefässes oder um einen kapillaren Austritt von Chylus infolge von Stauung sich handelte, enthielt die von Hasebroek 3) analysierte Flüssigkeit in 1000 Teilen 103,61 feste Stoffe, 73,79 Albuminstoffe, 10,77 Fett, 3,34 Cholesterin, 1,77 Lezithin und 9,34 Salze.

Die Pleuraflüssigkeit kommt unter physiologischen Verhaltnissen in so geringer Menge vor, dass man eine chemische Analyse derselben noch nicht

<sup>1)</sup> v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 401; WACHSMUTH, VIRCHOWS Arch. 7; HOPPE-SEYLER, Physiol, Chem. S. 605.

<sup>2)</sup> HALLIBURTON; Text-Book of chem, Physiol, etc, London 1891, S. 347.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 12.

Pletra-

hat ausführen können. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Flüssigkeit eine sehr wechselnde Beschaffenheit zeigen. In einigen Fällen ist sie fast ganz serös, in anderen wieder serofibrinös und in anderen endlich eitrig. In Übereinstimmung hiermit schwanken auch das spezifische Gewicht und die Eigenschaften im übrigen. Ist ein eiteriges Exsudat längere Zeit in der Pleurahöhle eingeschlossen gewesen, so kann eine mehr oder weniger vollständige Mazeration und Auflösung der Eiterkörperchen stattgefunden haben. Die entleerte, gelblich-braune oder grünliche Flüssigkeit kann dann ebenso reich an festen Stoffen als das Blutserum sein, und bei Zusatz von Essigsäure kann man einen reichlichen, grobflockigen, in überschüssiger Essigsäure sehr schwer löslichen Niederschlag von einem Nukleoalbumin oder Nukleoproteid (dem Pyin älterer Autoren) erhalten.

Hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung der Pleuraflüssigkeiten unter pathologischen Verhältnissen liegen zahlreiche Analysen von mehreren Forschern¹) vor. Aus diesen Analysen geht hervor, dass bei Hydrothorax das spez. Gewicht niedriger und der Gehalt an Eiweiss geringer als bei Pleuritis ist. Im ersteren Falle ist das spez. Gewicht meistens niedriger als 1015 und der Gehalt an Eiweiss 10—30 p. m. Bei akuter Pleuritis ist das spez. Gewicht meistens höher als 1020 und der Gehalt an Eiweiss beträgt 30—65 p. m. Der Gehalt an Fibrinogen, welcher beim Hydrothorax meistens kaum 0,1 p. m. beträgt, kann bei Pleuritis mehr als 1 p. m. betragen. Bei Pleuritis mit reichlicher Eiteransammlung kann das spez. Gewicht nach den Beobachtungen des Verf. sogar auf 1030 steigen. Der Gehalt an festen Stoffen ist oft 60—70 p. m., kann aber auch 90—100 p. m. betragen (Verf.). Mukoide Substanzen sind von Palikull auch in Pleuraflüssigkeiten nachgewiesen worden. Auch Fälle von chylöser Pleuritis sind bekannt; in einem solchen Falle fand Méhu²) bis zu 17,93 p. m. Fett und Cholesterin in der Flüssigkeit.

Die Menge der Peritonealflüssigkeit ist unter physiologischen Verhältnissen sehr gering. Die Untersuchungen beziehen sich nur auf die Flüssigkeit unter krankhaften Verhältnissen (Aszitesflüssigkeit). Diese kann hinsichtlich ihrer Farbe, Durchsichtigkeit und Konsistenz grosse Schwankungen darbieten.

Bei kachektischen Zuständen oder hydrämischer Blutbeschaffenheit ist die Flüssigkeit wenig gefärbt, milchig opaleszierend, wasserdünn, nicht spontan gerinnend, von sehr niedrigem spez. Gewicht, 1006—1010—1015, und fast frei von Formelementen. Auch bei Portalstase oder allgemeiner venöser Stase hat die Aszitesflüssigkeit ein niedriges spez. Gewicht und gewöhnlich weniger als 20 p. m. Eiweiss, wenn auch in einzelnen Fällen der Eiweissgehalt auf 35 p. m steigen kann. Bei karzinomatöser Peritonitis kann die Flüssigkeit durch Reichtum an Formelementen verschiedener Art ein trübes, schmutzig-gräuliches Aus-

Quanti-

MODDLE THE

setsung.

Aszitesfüssigkeit.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>) Man vergl, die Arbeiten von M\u00e4HU, RUNEBERG, F. HOFFMANN, REUSS, welche alle von Bernheim in seinem Aufsatze in VIRCHOWS Arch. 131, S. 274 zitiert sind. Vergl, ferner PALIKULL I. e. und HALLIBURTON, Text-Book, S. 346; JOACHIM I. e.

<sup>2)</sup> Arch, gén, de méd. 1886, 2. Zit, nach MALYS Jahresber, 16.

sehen erhalten. Das spez. Gewicht ist dann höher, der Gehalt an festen Stoffen grösser und die Flüssigkeit gerinnt oft spontan. Bei entzündlichen Prozessen ist sie stroh- oder zitronengelb, von Leukozyten nebst roten Blutkörperchen etwas trübe oder rötlich und bei grösserem Reichtum an ersteren mehr eiter- Die Aszitesähnlich. Sie gerinnt spontan und kann verhältnismässig reich an festen Stoffen in verschie-Sie enthält regelmässig 30 p. m. Eiweiss oder darüber (wenn auch Ausnahmefälle mit niedrigerem Eiweissgehalt vorkommen) und sie kann ein spez. Gewicht von 1,030 oder mehr haben. Durch Berstung eines Chylusgefässes kann die Aszitesflüssigkeit reich an sehr fein emulgiertem Fett werden (chylöser Aszites). In solchen Fällen hat man in der Aszitesflüssigkeit 3,86-10,30 p.m. (Guinochet, Hay)1) oder sogar 17-43 p. m. Fett (Minkowski) gefunden,

denen

Auch ohne Gegenwart von Fett kann eine Aszitesflüssigkeit, wie Gross als erster gezeigt hat, ein chyloses Aussehen haben ("pseudochylose" Ergüsse). Die Ursache der chylösen Beschaffenheit eines Transsudates kennt man, trotz Untersuchungen von mehreren Forschern wie Gross, Bernert, Mosse, Strauss noch nicht, es sprechen aber mehrere Beobachtungen dafür, dass sie in irgend einer Beziehung zu dem Lezithingehalte steht. In einem von H. Wolff? untersuchten Falle handelte es sich um Cholesterinölsäureester, welcher von dem Euglobulin chemisch gebunden oder molekular an dasselbe angelagert war.

Durch Beimengung von Flüssigkeit aus einem Ovarialkystome kann eine Aszitesflüssigkeit bisweilen pseudomuzinhaltig werden (vergl. Kap. 13). gibt jedoch auch andere Fälle, in welchen in Aszitesflüssigkeiten Mukoide vorkommen können, die man nach der Entfernung des Eiweisses durch Koagulation Makoidsubin der Siedhitze aus dem Filtrate mit Alkohol fällen kann. Solche Mukoide, welche nach dem Sieden mit Säuren reichlich reduzierende Substanz liefern, sind vom Verf. bei tuberkulöser Peritonitis und bei Cirrhosis hepatis syphilitica auch bei Männern gefunden worden. Nach den Untersuchungen von Palikull. scheinen sie oft, vielleicht regelmässig, in den Aszitesflüssigkeiten vorzukommen.

Da der Gehalt an Eiweiss in Aszitesflüssigkeiten von denselben Umständen wie in anderen Trans- und Exsudaten abhängig ist, dürfte es genügend sein, als Beispiel folgende, der Abhandlung von Bernheim<sup>3</sup>) entlehnte Zusammenstellung mitzuteilen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Flüssigkeit:

	Maximum	Minimum	Mittel
Cirrhosis hepatis	34,5	5,6	9,69-21,06
Morbus Brightii	16,11	10,10	5,6 -10,36
Peritonit, tuberculos, u.			
idiopathic	55,8	18,72	30,7 - 37,95
Peritonit, carcinomatos	54,20	27,00	35,1 -58,96

Eiweiss-

<sup>1)</sup> GUINOCHET, vergl. STRAUS; Arch. de physiol. 18. Vergl. MALYS Jahresber. 16. S. 475.

<sup>2)</sup> GROSS, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44; BERNERT, ebenda 49; Mosse, Leyden-Festschr. 1901; STRAUSS zit. nach Biochem. Zentralbl. 1, S. 437; WOLFF, HOFMEISTERS Beitrage 5.

<sup>3) 1,</sup> c. Da es nicht gestattet ist, aus den von B. angeführten, von verschiedenen Forschern erhaltenen Mittelzahlen neue Mittelzahlen zu ziehen, habe ich hier die Maxima und Minima der Mittelzahlen BERNHEIMs angeführt,

JOACHIM fand in der Zirrhose die höchsten relativen Globuliawerte und die niedrigsten Albuminwerte; beim Karzinom dagegen die niedrigsten Globulin- und die höchsten Albuminwerte. Zwischen der Zirrhose und dem Karzinom standen die Werte bei kardialer Stauung.

In Aszitesflüssigkeiten hat man Harnstoff, bisweilen nur in Spuren, bisweilen in größerer Menge (4 p. m. bei Albuminurie), ferner Harnzäure, Allantoin bei Leberzirrhose (Moscatelli), Xanthin, Kreatin, Cholesterin, Zucker, diastatisches und proteolytisches Enzym, nach Ham-BURGER 1) auch eine Lipase, gefunden.

Hydrozele- und Spermatozeleflüssigkeiten, Diese Flüssigkeiten unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht wesentlich voneinander: Die Hydrozeleflüssigkeiten sind regelmässig gefärbt, heller oder dunkler gelb, bisweilen bräunlich mit einem Stich in Grünliche. Sie haben ein verhältnismässig hohes spez, Gewicht, 1,016-1,026, mit einem wechselnden, aber im allgemeinen verhältnismässig hohen Gehalt an festen Stoffen, im Mittel 60 p. m. Sie gerinnen bisweilen spontan, bisweilen erst nach Zusatz von Fibrinferment oder Blut. Formbestandteile enthalten sie hauptsächlich Leukozyten. Bisweilen enthalten sie auch eine kleinere oder grössere Menge von Cholesterinkristallen.

Die Spermatozeleflüssigkeiten dagegen sind in der Regel farblos, dünnflüssig, trübe, wie ein mit Milch vermischtes Wasser. Bisweilen reagieren sie schwach sauer. Sie haben ein niedriges spez, Gewicht, 1006 à 1,010, einen Hydrozole nur geringen Gehalt an festen Stoffen — im Mittel etwa 13 p. m. — und gerinnen weder spontan noch nach Zusatz von Blut. Sie sind in der Regel arm an Eiweiss und enthalten als Formbestandteile Spermatozoen, Zelldetritus und Fettkörnchen. Um die ungleiche Zusammensetzung dieser zwei Arten von Flüssigkeiten zu zeigen, werden hier die Mittelzahlen (auf 1000 Teile Flüssigkeit berechnet) der vom Verf. 2) ausgeführten Analysen von 17 Hydrozele- und 4 Spermatozeleflüssigkeiten mitgeteilt.

> Hydrozele Spermatozele Wasser. 038,85 986.83 Feste Stoffe . 61,15 12,17 Fibrin . . . . 0,59 Globulin . 13,25 0.59 35,94 Serumalbumin . 1,82 Åtherextraktstoffe . . . Lösliche Salze . . . 4,02) 8,60 10,76 Unlösliche Salze 0,66

In den Hydrozeleflüssigkeiten sind Spuren von Harnstoff und einer reduzierenden Substanz, in einigen Füllen auch Bernsteinsäure und Inosit gefunden worden. Eine Hydrozeleflüssigkeit kann bisweilen auch, nach einer Angabe von DEVILLARD 3), Paralbumin oder Metalbumin (?) enthalten. Auch Fälle von chylöser Hydrozeleflüssigkeit sind bekannt.

Zerebrospinalflüssigkeit. Diese Flüssigkeit ist dünnflüssig, wasserhell, von niedrigem spez. Gewicht, 1007-1008. Die Spina bifida-Flüssigkeit ist sehr arm an festen Stoffen, 8-10 p. m. mit nur 0,19-1,6 p. m. Eiweiss. Die Flüssigkeit von chronischem Hydrozephalus ist etwas reicher an festen Stoffen (13-19 p. m.) und Eiweiss. Nach Halliburton ist das Eiweiss der Zerebrospinalflüssigkeit ein Gemenge von Globulin und Albumose, selten kommt daneben etwas Pepton und nur in besonderen Fällen etwas Serumalbumin vor. Die Angaben Halliburtons über das Vorkommen von Albumose stimmen in-

Zerebro-

flasigkeit.

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 433.

<sup>2)</sup> Upsala Läkaref, Förb. 14 und MALYs Jahresber. 8, S. 347.

<sup>9)</sup> Bull. soc. chim. 42, S. 617.

nicht mit den Beobachtungen anderer Forscher (PANZER, SALKOWSKI) Bei allgemeiner Paralyse soll nach HALLIBURTON und MOTT die pinalflüssigkeit ein Nukleoproteid enthalten. Cholin kommt bei mehreren siten, wie bei allgemeiner Paralyse, Gehirntumoren, Tabes dorsalis und FOR YOU (HALLIBURTON und MOTT, DONATH 2). Glukose oder jedenfalls eine re Zuckerart kommt regelmässig in der Zerebrospinalflüssigkeit vor, die Angabe Halliburtons über das Vorkommen einer brenzkatechinn Substanz durch NAWRATZKI<sup>8</sup>) nicht Bestätigung fand und also jedencht für alle Zerebrospinalflüssigkeit gilt. Harnstoff kommt regelmässig füssigkeit tht immer vor. Die in verschiedenen Fällen wechselnde Relation zwischen und Natrium 4) steht nach SALKOWSKI wahrscheinlich in Beziehung zu · bezw- Anwesenheit von Fieber bei der Entstehung des Exsudates; der an Kalium ist nämlich hoch in den akuten und niedrig in den chroni-Nach CAVAZZANI<sup>5</sup>), welcher besonders eingehend die Zerebrospinaleit studiert hat, ist die Alkaleszenz derselben bedeutend geringer als die ntes und von der letzteren unabhängig. Aus diesen und mehreren an-Fründen zieht CAVAZZANI den Schluss, dass die Zerebrospinalflüssigkeit inen echten Sekretionsvorgang entsteht.

Hydro-

Iumor aqueus. Diese Flüssigkeit ist klar, gegen Lackmus alkalisch, 1,009 spez. Gewicht. Der Gehalt an festen Stoffen ist im Mittel m. und der Gehalt an Eiweiss nur 0,8-1,2 p. m. Das Eiweiss besteht rumalbumin, Globulin und sehr wenig Fibrinogen. Nach GRUENHAGEN der Humor aqueus Paramilchsäure, eine andere rechtsdrehende Substanz Den reduzierenden, nicht zucker- oder dextrinähnlichen Stoff. von Ochsen fand PAUTZ ") Harnstoff und Zucker.

Humor aqueus.

Hautblasenflüssigkeit. Der Inhalt der Brand- und Vesikatorblasen Blasen des Pemphigus chronicus ist im allgemeinen eine an festen und Eiweiss (40-65 p. m.) reiche Flüssigkeit. Besonders gilt dies oft m Inhalte der Vesikatorblasen. In der Flüssigkeit einer Brandblase L. MÖRNER 7) 50,31 p. m. Eiweiss, darunter 13,59 p. m. Globulin und füssigkeit m. Fibrin. Die Flüssigkeit enthielt eine, Kupferoxyd reduzierende Subaber kein Brenzkatechin. Die Flüssigkeit des Pemphigus soll alkalisch

HALLIBURTON, Text-Book, S. 355-361; PANZER, Wien. klin. Wochenschr. 1899; BKI, JAFFÉ-Festschr. S. 265.

HALLIBURTON u. MOTT, Phil. Transact. Roy. Soc. London Ser. B. Vol 191; DONATH, f. physiol. Chem. 89 u. 42; vergl. auch MANSFELD, ebenda 42.

Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. Vergl. auch Rossi, ebenda 89 (Literatur).

Vergl. hierüber Salkowski l. c. Neuere quant. Analysen von Zerebrospinal- und phalusflüssigkeit findet man in den zitierten Arbeiten von NAWRATZEI, PANZER und

Vergl. Malys Jahresber. 22, S. 346 und Zentralbl. f. Physiol. 15, S. 216.

<sup>🐧</sup> GRUENHAGEN, PFLÜGERS Arch. 43; PAUTZ, Zeitschr. f. Biologie 31.

Skand. Arch. f. Physiologie 5.

Wundsekret reagieren. Ein von Lieblein<sup>1</sup>) untersuchtes, aseptisch aufgesammeltes Wundsekret war eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von geringerem Eiweissgehalte als das Blutserum. Sie setzte nur selten Fibringerinnsel ab und enthielt nur anfangs oder als Vorläufer der Abzessbildung Albumosen. Mit zunehmender Wundheilung änderte sich die Relation zwischen Globulin und Albumin, und schon am dritten Tage der Wundheilung betrug der Albumingehalt mindestens <sup>9</sup>/10 des gesamten Eiweisses.

Anasarkanüssigkeit. Diese ist in der Regel sehr arm an festen Stoffen, rein serös, d. h. nicht fibrinogenhaltig, von dem spez. Gewichte 1,005—1,013. Der Gehalt an Eiweiss ist in den meisten Fällen geringer als 10 p. m., 1—8 p. m. (Hoffmann), und ein Eiweissgehalt von weniger als 1 p. m. soll auf schwere Nierenaffektionen, meist mit amyloider Degeneration, hinweisen (Hoffmann)<sup>2</sup>). Die Anasarkaflüssigkeit soll regelmässig Harnstoff, 1—2 p. m., und auch Zucker enthalten.

Anasarkaflüssigkeit.

Den eiweissarmen Transsudaten verwandt ist die Flüssigkeit der Echinokokkuszystensäeke, welche dünnflüssig, farblos und vom spez. Gewichte 1,005—1,015 ist. Die Kehinokokkuszon der festen Stoffe ist 14—20 p. m. Die chemischen Bestandteile sind angeblich Zucker, bis zu 2,5 p. m. Inosit, Spuren von Harnstoff, Kreatin, Bernsteinsäure und Salze, 8,3—9,7 p. m. flüssigkeit. Von Eiweiss finden sich nur Spuren, es sei denn, dass eine entzündliche Reizung stattgefunden hätte. In dem letztgenannten Falle hat man bis zu 7 p. m. Eiweiss gefunden.

Synovia und Sehnenscheidenflüssigkeit. Die Synovia ist wohl eigentlich kein Transsudat; sie wird aber oft als Anhang zu den Transsudaten abgehandelt.

Die Synovia ist eine gegen Lackmus alkalische, klebrige, fadenziehende, gelbliche, von Zellkernen und Überbleibseln von zerfallenen Zellen getrübte aber auch bisweilen klare Flüssigkeit. Sie enthält ausser Eiweiss und Salzen auch eine Muzinsubstanz, das Synoviamuzin (v. Holst<sup>3</sup>). In pathologischer Synovia fand Verf. eine muzinähnliche Substanz, die indessen kein Muzin war. Sie verhielt sich ähnlich wie ein Nukleoalbumin oder ein Nukleoproteid und gab beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Auch Salkowski<sup>4</sup>) fand in pathologischer Synovia eine muzinähnliche Substanz, welche indessen weder Muzin noch Nukleoalbumin war. Er nennt diese Substanz "Synovin".

Die Zusammensetzung der Synovia ist nicht konstant, sondern wechselt je nach Ruhe und Bewegung. Im letzteren Falle ist ihre Menge geringer und ihr Gehalt an dem muzinähnlichen Stoffe, an Eiweiss und Extraktivstoffen grösser, während der Gehalt an Salzen vermindert ist. Dieses Verhalten wird aus den folgenden, von Frerichs b ausgeführten Analysen ersichtlich. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

Zusammen-

Hynovia.

<sup>1)</sup> Habilitationsschrift, Prag 1902. Druck von H. Laupp, Tübingen.

<sup>2)</sup> Deutsch, Arch f, klin. Med. 44.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.

<sup>4)</sup> HAMMARSTEN, MALYS Jahresber. 12; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch, 131.

<sup>5)</sup> WAGNERS Handworterbuch 3, Abt. 1, S, 463.

Wasser	l. Synovia eines im Stall gemästeten Ochsen 969,9	II. Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen 948,5
Feste Stoffe	30,1	51,5
Muzinähnlicher Stoff	2,4	5,6
Albumin und Extraktivstoffe	15,7	35,1
Fett	0,6	0.7
Salze	11,3	9,9

Die Synovia Neugeborener soll mit der von ruhenden Tieren übereinstimmen. Die Flüssigkeit der Bursae mucosae wie auch die der Sehnenscheiden soll in qualitativer Hinsicht der Synovia ähnlich sein.

### III. Der Eiter.

Der Eiter ist eine gelbgraue oder gelbgrune, rahmähnliche Masse von schwachem Geruch und einem faden, süsslichen Geschmack. Er besteht aus einer Flüssigkeit, dem Eiterserum, und den in ihr aufgeschwemmten festen Partikelchen, den Eiterzellen. Die Menge dieser Zellen schwankt so bedeutend, dass der Eiter das eine Mal dünnflüssig, das andere dagegen so dick ist, dass kaum ein Tropfen Serum erhalten werden kann. Diesem Verhalten entsprechend Allgemeine schwankt auch das spez. Gewicht sehr, zwischen 1,020 und 1,040, ist aber schaften des gewöhnlich 1,031-1,033. Die Reaktion des frischen Eiters ist regelmässig alkalisch, kann aber durch Zersetzung unter Bildung von freien Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und auch Milchsäure, neutral oder sauer werden. Durch Fäulnis mit Ammoniakentwickelung kann sie umgekehrt stärker alkalisch werden.

Bei der chemischen Untersuchung des Eiters müssen das Eiterserum und die Eiterkörperchen gesondert analysiert werden.

Das Eiterserum. Der Eiter gerinnt weder spontan, noch nach Zusatz von defibriniertem Blut. Die Flüssigkeit, in welcher die Eiterkörperchen aufgeschwemmt sind, ist also nicht mit dem Plasma, sondern eher mit dem Serum zu vergleichen. Das Eiterserum ist blassgelb, gelblich-grün oder bräunlich-gelb und reagiert gegen Lackmus alkalisch. Es enthält hauptsächlich dieselben Be. Das Eiterstandteile wie das Blutserum, daneben aber bisweilen, wenn nämlich der Eiter längere Zeit in dem Körper verweilt hat, ein wie es scheint durch Mazeration der Eiterzellen aus der hyalinen Substanz derselben entstandenes Nukleoalbumin oder Nukleoproteid, welches von Essigsäure gefällt und von überschüssiger Säure nur sehr schwer gelöst wird (Pyin älterer Autoren). Das Eiterserum enthält ferner, wenigstens in mehreren Fällen, auffallenderweise kein Fibrinferment. In den Analysen Hoppe-Seylers 1) enthielt das Eiterserum in 1000 Teilen:

				I	11
Wasser				913,7	905,65
Feste Stoffe.				86,3	94,35
Eiweissstoffe			,	63,23	77,21
Lezithin				1,50	0,56
Fett				0.26	0.29

<sup>1)</sup> Med, chem. Untersuch, S. 490.

		I	II
Cholesterin		0,53	0,87
Alkoholextraktstoffe		1,52	0,73
Wasserextraktstoffe		11,53	6,92
Anorganische Stoffe		7.73	7.77

Die Asche des Eiterserums hatte folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile Serum berechnet:

					I	II
NaCl					5,22	5,39
NagSO4					0,40	0,31
NagHPO.					0,98	0,46
Na <sub>2</sub> CO <sub>8</sub> .					0,49	1,13
Ca2(PO4)2.					0,49	0,31
Mga(PO <sub>4</sub> ) <sub>9</sub>					0,19	0,12
PO, (zu viel	ge	fun	de	n)		0,05

Die Eiterkörperchen sollen nach der allgemeinen Ansicht zum allergrössten Teil ausgewanderte Leukozyten sein, und ihre chemische Beschaffenheit ist damit auch in der Hauptsache angegeben. Als mehr zufällige Formelemente des Eiters sind Molekularkörnehen, Fettkügelchen und rote Blutkörperchen anzusehen.

Elterzellen.

Die Eiterzellen können von dem Serum durch Zentrifugieren oder Dekantation, direkt oder nach Verdünnung mit einer Lösung von Glaubersalz in Wasser (1 Vol. gesättigter Glaubersalzlösung und 9 Vol. Wasser), getrennt und dann mit derselben Lösung in analoger Weise wie die Blutkörperchen gewaschen werden.

Die Hauptbestandteile der Eiterkörperchen sind Eiweissstoffe, unter denen ein in Wasser unlösliches Nukleoproteid, welches mit Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer zähen, schleimigen Masse aufquillt, in grösster Menge vorzukommen scheint. Diese Proteidsubstanz, welche auch in verdünntem Alkali sich löst, davon aber rasch verändert wird, nennt man die hyaline Substanz Rovidas und von ihr rührt die Eigenschaft des Eiters, von einer Kochsalzlösung in eine schleimähnliche Masse umgewandelt zu werden, her. Ausser dieser Substanz hat man auch in den Eiterzellen gefunden: ein bei 48—49° C gerinnendes Globulin, ferner Serumglobulin (?). Serumalbumin, eine dem geronnenen Eiweisse nahestehende Substanz (Mieschen) und endlich auch Pepton oder Albumose (Hofmeister). Auffallenderweise hat man in den Eiterzellen kein Nukleohiston oder Histon nachweisen können.

Ausser dem Eiweisse sind in dem Protoplasma der Eiterzellen auch Lezithin, Cholesterin, Purinbasen, Fett und Seifen gefunden worden. Als Zersetzungsprodukt einer protagonähnlichen Substanz (vergl. Kap. 12) fand Hoppe-Seyler im Eiter Zerebrin. Kossel und Freytag<sup>2</sup>) haben aus Eiter zwei andere, zu der Zerebringruppe (vergl. Kapitel 12) gehörende Stoffe, das Pyosin und das Pyogenin isoliert. Glykogen soll nach Hoppe-Seyler<sup>3</sup>) nur in der

Eiweissstoffe der Eiterzellen,

<sup>1)</sup> MIESCHER in HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 441; HOFMEISTER, Zeitschrift f. physiol. Chem. 4.

<sup>2)</sup> Ebenda 17, S. 452.

<sup>3)</sup> HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 790.

, kontraktilen weissen Blutzelle, nicht aber in den toten Eiterkörperchen Extraktivien. Mehrere andere Forscher haben indessen auch im Eiter Glykogen Die Zellkerne enthalten Nuklein und Nukleoproteide.

insichtlich des Vorkommens von Enzymen in den Eiterzellen ist es bes bemerkenswert, dass man in denselben weder Thrombin noch Pro-1 gefunden hat, trotzdem diese Stoffe nach einer recht verbreiteten Ans den Leukozyten stammen und auch aus den Thymusleukozyten erhält-Von grossem Interesse ist ferner das Vorkommen in den Eiterusser von Katalase und Oxydase, von proteolytischem Enzym, welches ir für die intrazelluläre Verdauung und den Gehalt der Eiterzellen an se, sondern auch für die Lösung der Fibringerinnseln und pneumonischen ionen von grosser Bedeutung ist (F. MÜLLER, O. SIMON) 1).

Proteo-Enzym.

lie Mineralstoffe der Eiterkörperchen sind Kalium, Natrium, Kalzium, ium und Eisen. Ein Teil des Alkalis findet sich als Chloride, der Rest, Hauptmenge der übrigen Basen, als Phosphate.

hie quantitative Zusammensetzung der Eiterzellen war in den Analysen -SEYLERS die unten folgende. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Auch die Zahlen für die Mineralstoffe sind auf 1000 Prockensubstanz berechnet.

		I	II	Mineralstoffe	Zusammen
weissstoffe		137,62		NaCl 4,34	setzung.
fuklein		342,57 685,85	673 <b>,6</b> 9	$Ca_{3}(PO_{4})_{2}$ 2,05	
Inlöeliche Stoffe.		205,66	•	$Mg_3(PO_4)_2$ 1,13	
ezithin		440.00	75,64	FePO 1.06	
Pott	.}	143,83	75,00	PO 9,16	
holesterin		74.0	72,83	Na 0,68	
erebrin		51,99 )	400.04	K Spuren (?)	
Extraktivatoffe .		44,33 }	102,84		

MIBSCHER hat dagegen andere Zahlen für die Alkaliverbindungen gefunden. Er fand i: Kaliumphosphat 12, Natriumphosphat 6,1, Erdphosphate und Eisenphosphat 4,2, prium 1,4 und Phosphorsaure in organischer Verbindung 3,14-2,03 p. m.

In längere Zeit in Kongestionsabszessen stagniertem Eiter hat man Pepton mose), Leuzin und Tyrosin, freie fette Säuren und flüchtige Fett-, wie Ameisensäure, Buttersäure und Valeriansäure gefunden. Im Eiter tach bisweilen angeblich Chondrin (?) und Glutin (?), ferner Harnstoff, enzucker (bei Dinbetes), Gallenfarbstoffe und Gallensäuren (bei katar-F Ikterus) gefunden worden.

Bestandteile.

Als mehr spezifische aber nicht konstante Bestandteile des Eiters sind  $_{Pyin}$ ,  $_{Pyth}$ . Stoffe angegeben worden: Pyin, welches ein von Essigsäure fällbares  $_{rhodins}$  funding  $_{rhodins}$  proteid zu sein scheint, und ferner Pyinsäure und Chlorrhodinsäure, jedoch als gar zu wenig studierte Stoffe hier nicht weiter abgehandelt

Man hat in mehreren Fällen eine blaue, seltener eine grüne Farbe des beobachtet. Dies rührt von der Gegenwart von Mikroorganismen (Bacillus

können.

<sup>3)</sup> FR. MÜLLER, Verhandl. Nat. Gesellsch. zu Basel 1901; O. SIMON, Deutsch. Arch. Med. 70.

Pyozyania. pyocyaneus) her. Aus solchem Eiter haben Fordos und Lücke 1) teils einen kristallisierenden blauen Farbstoff, Pyozyanin, und teils einen gelben, Pyoxanthose, welcher durch Oxydation aus ersterem entsteht, isoliert.

# Anhang.

# Lymph- und Blutgefäss-Drüsen.

Die Lymphdrüsen. In den Zellen der Lymphdrüsen finden sich die schon oben (Kapitel 5, S. 142 u. 143 besprochenen, in Zellen überhaupt vorkommenden Proteinsubstanzen. Nach Bang 2) enthalten die Lymphdrüsen zwar nukleinsaures Histon (Nukleohiston), aber in geringerer Menge und von etwas anderer Art als das bisher am besten studierte sogen. Nukleohiston aus der Thymusdrüse. Als Produkte einer Autolyse können auch Albumosen vorkommen. Bei langandauernder tiefgreifender Autolyse von Lymphdrüsen fand Reн 3) als Spaltungsprodukte: Ammoniak, Tyrosin, Leuzin (etwas weniger), Thymin und Urazil. Ausser den übrigen gewöhnlichen Gewebsbestandteilen, wie Kollagen, Retikulin, Elastin und Nuklein, hat man in den Lymphdrüsen auch Cholesterin, Fett, Glykogen, Fleischmilchsäure, Xanthinstoffe und Leuzin gefunden. In den Inguinaldrüsen einer alten Frau fand OIDTMANN 714,32 p. m. Wasser, 284,5 p. m. organische und 1,16 p. m. anorganische Substanz, In den Zellen der Mesenteriallymphdrüsen vom Ochsen fand BANG 1) 804,1 p. m. Wasser, 195,9 feste Stoffe, 137,9 Gesamtproteinstoffe, 6,9 nukleinsaures Histon, 10,6 Nukleoproteid, 47,6 alkohollösliche Stoffe und 10,5 p. m. Mineralstoffe.

Lymphdrilsen,

Die Thymus. Die Zellen dieser Drüse sind sehr reich an Nukleinstoffen und verhältnismässig arm an gewöhnlichem Eiweiss, dessen Natur übrigens noch nicht näher studiert ist. Das Hauptinteresse knüpft sich wesentlich an die Nukleinsubstanzen an. Aus dem Wasserextrakte der Drüse haben zuerst Kossell und Lilienfeld durch Ausfällen mit Essigsäure und weiteres Reinigen eine Proteinsubstanz, das allgemein bekannte Nukleohiston, dargestellt. Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure wird das Nukleohiston nach ihnen in Histon und Leukonuklein gespaltet. Das Leukonuklein sollte ein echtes Nuklein, also eine verhältnismässig eiweissarme phosphorreiche Nukleinsäureeiweissverbindung sein. Über das Nukleohiston liegen neuere Untersuchungen von Bang,

Nukleohiston.

<sup>1)</sup> FORDOS, Compt. rend. 51 u. 56; LCCKE, Arch. f. klin. Chirurg. 3; BOLAND, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. I. 25.

<sup>2)</sup> Studier over Nucleoproteider, Kristiania 1902 und Hofmeisters Beiträge 4.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 3.

<sup>4) 1.</sup> c.

MALENGREAU und HUISKAMP 1) vor, die alle darin übereinstimmen, dass dieses Nukleoproteid keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von mindestens zwei Stoffen ist. Über die Natur dieser Stoffe differieren aber die Ansichten der genannten Forscher noch recht wesentlich, was zum Teil daher rührt, dass man nach verschiedenen Methoden gearbeitet hat, zum Teil aber auch in der grossen Veränderlichkeit der hier in Rede stehenden Stoffe begründet sein dürfte.

Ausser dem eigentlichen Nukleohiston, B-Nukleoalbumin von Malengreau, enthält das Lilienfeldsche Histon ein zweites Nukleoproteid, welches von Bang und Huiskamp einfach als Nukleoproteid, von Malengreau als A-Nukleoalbumin bezeichnet wird. Dieses Proteid, welches nur gegen 1 p. c. Phosphor enthält und welches vielleicht mit einem schon von Lilienfeld in der Thymus gefundenen Nukleoproteide identisch sein dürfte, liefert als nächstes Spaltungsprodukt ein Nuklein, nicht aber freie Nukleinsäure. Als zweites Spaltungsprodukt liefert es nach Malengreau das A-Histon, welches durch leichtere Fällbarkeit für Magnesium- und Ammoniumsulfat von dem gewöhnlichen B-Histon der Thymusdrüse getrennt werden kann. Das Vorkommen eines A-Histons in der Drüse ist allerdings von Bang bestätigt worden, nach ihm und Huiskamp kann aber das A-Histon nicht von dem Nukleoproteide herrühren, denn das letztere liefert nach ihnen überhaupt kein Histon. Nach Bang liefert das Nukleoproteid als Spaltungsprodukt neben dem Nuklein nur ein Albuminat.

Nukleoproteid.

Das eigentliche Nukleohiston, welches viel reicher an Phosphor ist (das Kalziumsalz enthält nach Bang als Mittel 5,23 p. c. P) liefert nach den einstimmigen Angaben der genannten Forscher als das eine Spaltungsprodukt gewöhnliches Histon und als das andere freie Nukleinsäure. Nach Bang, dessen Angabe in diesem Punkte von Malengreau bestätigt wurde, spaltet es sich durch Sättigung mit NaCl glatt in Nukleinsäure und Histon, ohne anderes Eiweiss zu liefern. Aus dem Grunde betrachtet BANG diesen Stoff nicht als Nukleohiston im gewöhnlichen Sinne, d. h. nicht als ein Nukleoproteid, sondern als nukleinsaures Histon. Das Nukleohiston verhält sieh wie eine Säure, deren Salze, namentlich die Kalziumsalze, zuerst von Huiskamp näher studiert wurden. Bei der Elektrolyse einer Lösung von Nukleohistonalkali in Wasser fand Huis-KAMP ferner, dass das Nukleohiston bis auf Spuren an der Anode sich sammelt und dass die Natriumverbindung in der Lösung also ionisiert ist. Die Nukleinsäurehiston-Kalziumverbindung ist von Bang in, wie es scheint, reinerem Zustande dargestellt worden, und er fand für dieselbe als Mittel folgende Zusammensetzung: C 43,69; H 5,60; N 16,87; S 0,47; P 5,23; Ca 1,71

Nukleinsaures Histon.

<sup>1)</sup> LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; Kossel, ebenda 30 u. 31; BANG, ebenda 30 u. 31, ferner Arch. f. Math. og Naturvidenskab 25, Kristiania 1902 und Hof-Meisters Beiträge 1 u. 4; Malengreau, La Cellule 17 u. 19; Huskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 34 u. 39.

p. c. In welcher Verbindung das A-Histon enthalten ist, bleibt noch zu erforschen.

Das nach der Methode von Huiskamp durch Ausfällung mit CaCl<sub>2</sub> dargestellte Nukleohiston soll nach ihm ein Gemenge von zwei Nukleohistonen sein, von denen das eine, das α-Nukleohiston, 4,5 p. c. Phosphor, das andere, das β-Nukleohiston, dagegen nur rund 3 p. c. Phosphor enthält ¹). Da die beiden Nukleohistone ärmer an Phosphor als die von Bang analysierte Nukleinsäurehistonverbindung sind, und da Huiskamp bei der Spaltung seiner Präparate nicht wie Bang und Malengreau reine Nukleinsäure erhielt, bleibt es fraglich ob Huiskamp mit genügend reinen Substanzen gearbeitet hat,

Bezüglich der von den genannten Forschern zur Isolierung der fraglichen Stoffe eingeschlagenen Methoden muss auf die Originalaufsätze hingegewiesen werden.

Im Anschluss an das s. g. Nukleohiston dürfte auch an den von anderen Forschern als Gewebefibrinogen und Zellfibrinogen bezeichneten, zu der Blutgerinnung in naher Beziehung gesetzten Proteiden zu erinnern sein, die z. T. Nukleoproteide und z. T. wohl auch Nukleohiston sein dürften. Zu derselben Gruppe gehören auch die von ALEX. SCHMIDT<sup>2</sup>) als wichtige Zellbestandteile beschriebenen Stoffe Zytoglobin und Präglobulin, von denen das Zytoglobin wohl als die in Wasser lösliche Alkaliverbindung des Präglobulins anzusehen sein dürfte. Den nach vollständiger Erschöpfung mit Alkohol, Wasser und Kochsalzlösung zurückbleibenden Rest der Zellen nannte ALEX. SCHMIDT Zytin.

Ausser den nun genannten und den gewöhnlichen, zu der Bindesubstanzgruppe gehörenden Stoffen hat man in der Thymus kleine Mengen Fett, Leuzin. Bernsteinsäure, Milchsäure, Zucker und Spuren von Jodothyrin gefunden. Arsen kommt nach GAUTIER 3) in sehr kleiner Menge vor und dürfte wohl hier wie in anderen Organen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen stehen. Aus dem Reichtum an Nukleinstoffen erklärt sich der grosse Gehalt an Purinbasen, hauptsächlich Adenin, deren Menge nach Kossel und Schindler 4) 1,79 p. m. in der frischen Drüse oder 19,19 p. m. in der Trockensubstanz beträgt. Desselben Ursprunges ist wohl auch das von Kutscher als Produkt der Selbstverdauung der Drüse, neben Lysin und Ammoniak, erhaltene Thymin (und Urazil?). Inosit und Protagon sind auch von Lillenfeld<sup>5</sup>) gefunden worden. Unter den Enzymen ist ausser Arginase, Guanase und Adenase besonders zu nennen ein von Jones näher studiertes Enzym, welches wie eine Nuklease die Nukleoproteide unter Abspaltung von Phosphorsäure und Purinbasen zersetzt. Dieses Enzym wirkt im Gegensatz zu dem Trypsin am besten in saurer Flüssigkeit und wird leicht von Alkalien bei Körpertemperatur zerlegt 6). Die quantitative Zusammensetzung der Lymphozyten aus der Thymus vom Kalbe ist nach LILIENFELDS Analyse folgende. Die Zablen sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet.

Übrige Bestandteile.

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 39.

<sup>2)</sup> Vergl. Fussnote 1, S. 143 (Kap. 5).

<sup>3)</sup> Compt. rend. 129,

<sup>4)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 13.

<sup>5)</sup> KUTSCHER, ebenda 34; LILIENFELD, ebenda 18.

<sup>6)</sup> Ebenda 41.

40,2 Fette Cholesterin 8,0 Glykogen .

Zneemmen setzung.

Die Trockensubstanz der Leukozyten betrug im Durchschnitt 114,9 p. m. r den Mineralstoffen der Drüse scheinen Kalium und Phosphorsäure vorchend zu sein. LILIENFELD fand unter den alkohollöslichen Stoffen KH, PO. Bemerkenswert ist es, dass nach den Analysen von Bang 1) die Thymus ebenso viel Nukleoproteid, aber etwa fünfmal so viel Nukleinsäurehiston die Lymphdrüsen enthält - in beiden Fällen auf dieselbe Menge Trockentanz berechnet. In der Drüse eines 14 Tage alten Kindes fand Om-N<sup>2</sup>) 807,06 p. m. Wasser, 192,74 p. m. organische und 0,2 p. m. anorgahe Stoffe.

Die Milz. Die Milzpulpe kann nicht von Blut befreit werden. Diejenige se, welche man von der Milzkapsel und dem Balkengewebe durch Aussen trennen kann und welche in gewöhnlichen Fällen das Material der nischen Untersuchung darstellt, ist deshalb auch ein Gemenge von Blut-Milzbestandteilen. Aus diesem Grunde sind auch die Eiweisskörper der s nicht näher bekannt. Als einen wahren Milzbestandteil hat man in erster ie ein von Levene und Mandel isoliertes Nukleoproteid zu betrachten. Als ifische Milzbestandteile betrachtet man jedoch auch seit alters her eisenlige Albuminate und besonders eine, in der Siedehitze nicht gerinnende, von igsäure fällbare Proteinsubstanz, welche beim Einäschern viel Phosphorsäure Eisenoxyd liefert 3).

Milzpulpe.

Die Milzpulpe reagiert in frischem Zustande alkalisch, wird aber bald. er, was wenigstens zum Teil von der Entstehung freier Fleischmilchsäure, Teil auch vielleicht von Glyzerinphosphorsäure, herrührt. Ausser diesen i Säuren sind in der Milz auch flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, igsäure und Buttersäure, ferner Bernsteinsäure, Neutralfette, Cholesterin, ren von Leuzin, Inosit (in der Ochsenmilz), Scyllit, ein dem Inosit verndter Stoff (in der Milz der Plagiostomen), Glykogen (in der Hundemilz), Übrige Bestandteile. rnsäure, Xanthinkörper und Jekorin gefunden worden. Levene 4) hat in

Milz eine Glukothionsäure, d. h. eine der Chondroitinschwefelsäure veridte, mit ihr aber nicht identische Säure, welche mit Orzinsalzsäure eine chtig violette Färbung gibt, nachgewiesen. Ob diese Glukothionsäure dem ingenannten Nukleoproteide entstammt oder von einer Mukoidsubstanz herrt, ist noch unentschieden (LEVENE und MANDEL).

In der Milz finden sich auch mehrere Enzyme, von denen besonders einige i Interesse sind. Zu diesen gehören das in der Milz von Rind und Pferd ht aber bei Mensch, Hund und Schwein (Schittenhelm) vorkommende,

<sup>1)</sup> l. c. Arch. f. Math. etc.

<sup>2)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732.

<sup>3)</sup> Vergl. v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl., S. 717.

<sup>4)</sup> LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87 u, mit MANDEL 45 u. 47.

harnsäurebildende Enzym, die Xanthinoxydase (BURIAN), welche die Oxypurine, Hypoxanthin und Xanthin, in Harnsäure überführt, und ferner die hydrolytisch wirkenden Desamidierungsenzyme Guanase und Adenase (Schittenhelm, Jones und Partridge, Jones und Winternitz), von welchen das erstere das Guanin in Xanthin und das letztere das Adenin in Hypoxanthin überführt. Die Guanase kommt jedoch zwar in der Milz von Rind und Pferd, nicht aber Enzyme in (Jones) oder nur in geringer Menge (Schittenhelm) in der Schweinemilz vor 1). In der Milz kommen auch zwei von HEDIN (und ROWLAND) nachgewiesene Enzyme, Lienasen, vor, von denen das eine, die a-Lienase, hauptsächlich in alkalischer Lösung wirkt, während das andere, die \(\beta\)-Lienase, nur bei saurer Reaktion wirksam ist. Diese Enzyme wirken nicht nur autolytisch auf die Eiweisskörper der Milz, sondern auch lösend auf Fibrin und koaguliertes Blutserum. Bei der Autolyse der Milz hat Leathes als Spaltungsprodukte Albumosen, Lysin, Arginin, Histidin, Leuzin, Aminovaleriansäure, Asparaginsäure und Tryptophan gefunden. Schumm<sup>2</sup>) fand bei der Autolyse der leukämischen Milz ausser Leuzin und Tyrosin relativ viel Ammoniak, ferner r-Alanin, Histidin und Lysin (aber kein Arginin) Guanin, Xanthin, Hypoxanthin, Thymin und p-Milchsäure. Die Autolyse der leukämischen Milz war viel umfangreicher als die der normalen.

die von H. Nasse näher studierten eisenreichen Ablagerungen, welche aus einer Umwandlung der roten Blutkörperchen hervorgehen und aus eisenreichen Körnchen oder Konglomeraten von solchen bestehen. Diese Ablagerungen kommen nicht in gleicher Menge in der Milz aller Tierarten vor; besonders reichlich finden sie sich in der Milz der Pferde. Die von NASSE 8) analysierten haltige Ab- Körner (aus Pferdemilz) enthielten 840-630 p. m. organische und 160-370 in der Milz. p. m. anorganische Substanz. Diese letztere bestand aus 566-726 p. m. Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 205-388 p. m. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und 57 p. m. Erden. Die organische Substanz bestand hauptsächlich aus Eiweiss (660-800 p. m.), Nuklein (52 p. m. als Maximum), einem gelben Farbstoffe, Extraktivstoffen, Fett, Cholesterin und Lezithin.

Von besonderem Interesse sind ferner unter den Bestandteilen der Milz

Hinsichtlich der Mineralbestandteile ist zu bemerken, dass gegenüber dem Natrium und der Phosphorsäure der Gehalt an Kalium und Chlor gering ist. Die Menge des Eisens ist bei neugeborenen und jungen Tieren klein (Lapicque, Krüger und Pérnou), bei erwachsenen größer und bei alten Tieren bisweilen sehr bedeutend. So fand H. Nasse in der trockenen Milzpulpe alter Pferde nahe an 50 p. m. Eisen. Guillemonat und Lapicque 4) haben das

<sup>1)</sup> Über die hierher gehörige Literatur vergl. man Kap, 15.

<sup>2)</sup> HEDIN u. ROWLAND, Zeitschr. f. physiol, Chem. 32 u. HEDIN, Journal of Physiol, 30; LEATHES, Journal of Physiol. 28; SCHUMM, HOFMEISTERS Beitrage 3 u. 7.

<sup>3)</sup> MALYS Jahresber. 19, S. 315.

<sup>4)</sup> LAPICQUE, MALYS Jahresber, 20; L. u. GUILLEMONAT, Compt. rend. de Soc. biol. 48 und Arch. de Physiol. (5) S; KRUGER u. PERNOU, Zeitschr. f. Biologie 27; NASSE, zit. nach HOPPE-SEYLEE, Physiol. Chem. S. 720.

bei Menschen bestimmt. Sie fanden keinen regelmässigen Zuwachs mit Alter und sie fanden in den meisten Fällen 0,17-0,39 p. m. (mit Abzug kluteisens), auf frische Substanz berechnet. Ein ungewöhnlich hoher Eisent hängt nicht vom Alter ab, sondern ist ein Residuum chronischer Krank-

Quantitative Analysen der Milz vom Menschen sind von OIDTMANN 1) ausurt worden. Bei Männern fand er 750-694 p. m. Wasser und 250-306 feste Stoffe. Bei einer Frau fand er 774,8 p. m. Wasser und 225,2 p. m. Quantitative Zu-Stoffe. Die Menge der anorganischen Stoffe war bei den Männern 4,9 1,4 p. m. und bei der Frau 9,5 p. m.

Bezüglich der in der Milz verlaufenden pathologischen Prozesse ist beers an die reichliche Neubildung von Leukozyten bei der Leukämie und Auftreten der Amyloidsubstanz (vergl. S. 70) zu erinnern.

Die physiologischen Funktionen der Milz sind, ausser ihrer Bedeutung die Neubildung der Leukozyten, wenig bekannt. Man hat die Milz als ein chmelzungsorgan der roten Blutkörperchen betrachten wollen, und das Vormen der obengenannten eisenreichen Ablagerungen scheint wohl auch unfelhaft dieser Ansicht das Wort zu reden. Auch zu der Verdauung hat die Milz in eine bestimmte Beziehung bringen wollen, indem man nämlich mff, Herzen u. a.) dieses Organ in bestimmte Beziehung zu der Erzeugung Trypsins in dem Pankreas gestellt hat. Für eine solche Beziehung sprachen nentlich die Untersuchungen von HERZEN; neuere Untersuchungen von PRYM 2) an aber die Richtigkeit dieser Anschauung zweifelhaft gemacht.

Funktion

Eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge kommt nach der atimmigen Erfahrung vieler Forscher (vergl. das Kapitel 15 über Harn) oft der lienalen Leukämie vor, während umgekehrt eine Verminderung der rnsäure im Harne unter dem Einflusse grosser Dosen des Milzabschwellung rirkenden Chinins stattfinden soll. Man hat hierin einen Wahrscheinlichbebeweis für eine nähere Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung sehen Diese Beziehung ist von Horbaczewski näher studiert worden. i nämlich gefunden, dass, wenn man Milzpulpe und Blut von Kälbern bei bestimmten Versuchsanordnung bei Bluttemperatur und Gegenwart von ft aufeinander einwirken lässt, erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet Beziehung Bei anderer Versuchsanordnung erhielt er aus der Milzpulpe zwar mthinkörper aber keine oder fast keine Harnsäure. HORBACZEWSKI 8) hat ner gezeigt, dass diese Harnsäure aus dem Nuklein der Milz stammt, welches o je nach der Versuchsanordnung Harnsäure oder Xanthinkörper gibt. Diese zhältnisse sind durch die oben erwähnten Untersuchungen von BURIAN, EITTENHELM und Jones u. a. über die enzymatische Harnsäurebildung und

bildung.

<sup>1)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl., S. 719.

<sup>2)</sup> SCHIFF, zit. nach HERZEN, PFLÜGERS Arch. 30, S. 295 u. 308 und 84 und MALYS bresberichte 18; PRYM, PFLÜGERS Arch. 104 u. 107, vergl. auch Kap. 9.

<sup>8)</sup> Monatshefte f. Chem. 10 und Wien. Sitzungeber., Math. Nat. Klasse 100, Abt. 3.

Desamidierung der Purinstoffe aufgeklärt worden, und eine Beziehung der Milz zur Harnsäurebildung ist also unzweifelhaft. Dass aber die Milz vor anderen Organen eine besondere Beziehung zu der Harnsäurebildung zeigt, soll damit nicht gesagt sein (vergl. Kap. 15).

Wie die Leber hat auch die Milz die Fähigkeit, fremde Stoffe, Metalle und Metalloide, zurückzuhalten.

Die Schilddrüse. Die Natur der verschiedenen, in der Schilddrüse vorkommenden Proteinsubstanzen ist allerdings noch nicht hinreichend aufgeklärt worden; gegenwärtig kennt man aber, hauptsächlich durch die Untersuchungen von Oswald, wenigstens zwei Stoffe, welche Bestandteile des sog. Sekretes der Drüse, des Kolloides, sind. Der eine, das Jodthyreoglobulin, verhält sich wie Schilddruse ein Globulin; der andere ist ein Nukleoproteid (vergl. auch Gourlay)1). Das in der Drüse vorkommende Jod kommt ausschliesslich in dem ersteren vor, während dagegen das von GAUTIER und BERTRAND 2) als normaler Bestandteil nachgewiesene Arsen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen zu stehen scheint.

Nach Oswald kommt indessen das Jodthyreoglobulin nur in solchen Drüsen, welche Kolloid führen, vor, während die kolloidfreien Drüsen, die parenchymatösen Kröpfe und die Drüsen Neugeborener, jodfreies Thyreoglobulin enthalten. Das Thyreoglobulin jodiert sich erst beim Austritt aus den Follikelzellen zu Jodthyreoglobulin. Ausser den nun genannten Stoffen hat man in der Thyreoidea Leuzin, Xanthin, Hypoxanthin, Jodothyrin, Milch- und Bernsteinsäure gefunden. In der Schilddrüse einer alten Frau fand Oidt-MANN<sup>3</sup>) 822,4 p. m. Wasser, 176,6 p. m. organische und 0,9 p. m. anorganische Stoffe. Bei einem 14 Tage alten Kinde fand er: Wasser 772,1, organische Stoffe 223,5 und anorganische Stoffe 4,4 p. m.

Bei "Struma cystica" fand HOPPE-SEYLER in den kleinen Drüsenräumen fast kein Eiwelss, sondern vorzugsweise Musin; in den grösseren dagegen fand er viel Eiweiss, 70 bis 80 p. m.\*). In solchen Zysten kommt regelmässig Cholesterin vor, bisweilen in so grosser Menge, dass der gesamte Inhalt einen dünnen Brei von Cholesterintäfelchen darstellt. Auch Kristalle von Kalziumozalat kommen nicht selten vor. Der Inhalt der Strumazysten hat bisweilen eine von zersetztem Blutfarbstoffe, Methämoglobin (und Hämatin?), herrührende, braune Farbe. Auch Gallenfarbstoffe sind in solchen Zysten gefunden worden. (Bezüglich des Paralbumins und des Kolloids, welche man auch bei Struma cystica und Kolloidentartung gefunden haben soll, vergl. Kap. 13.)

Von besonderem Interesse sind namentlich diejenigen Substanzen, welche in näherer Beziehung zu den Funktionen der Drüse zu stehen scheinen.

Die vollständige Exstirpation wie auch die pathologische Verödung der Schilddrüse hat schwere, schliesslich zum Tode führende Störungen zur Folge. Beim Hunde stellen sich nach der totalen Exstirpation Störungen von seiten

Bestand-teile der

Struma Cystica.

<sup>1)</sup> GOURLAY, Journal of Physiol. 16; OSWALD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32 und Biochem, Zentralbl. 1, S. 249.

<sup>2)</sup> GAUTIER, Compt. rend. 129. Vergl. ferner ebenda 130, 131, 134, 135; BERTRAND. ebenda 134, 135.

<sup>8) 1,</sup> c. S. 732.

<sup>4)</sup> Physiol, Chem. S, 721.

des Nerven- und Muskelsystemes, wie Zittern und Krämpfe, ein, und der Tod erfolgt meistens innerhalb kurzer Zeit, am öftesten während eines Krampf. Schilddrage. anfalles 1). Beim Menschen treten verschiedene Störungen auf, wie nervöse Symptome, Abnahme der Intelligenz, Trockenheit der Haut, Ausfallen der Haare und überhaupt diejenigen Symptome, die man unter dem Namen Kachexia thyreopriva zusammengefasst hat und die allmählich zum Tode führen. Unter diesen Symptomen ist besonders die eigentümliche, als Myxödem bezeichnete schleimige Infiltration und Wucherung des Bindegewebes zu nennen. Es hat sich nun weiter herausgestellt, dass man der schädlichen Wirkung der Thyreoideaausschaltung durch künstliche Einführung von Extrakten der Schilddrüse in den Körper und sogar durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz entgegen-Wirkungen wirken kann. Andererseits beobachtet man auch bei Verabreichung von zu grossen Mengen Schilddrüsensubstanz sowohl bei Menschen wie bei Tieren gefahrdrohende Symptome und Störungen, unter denen in physiologisch-chemischer Hinsicht namentlich der bei andauernder Verfütterung von Thyreoideapräparaten sich einstellende, krankhaft vermehrte Zerfall von Körpereiweiss hervorzuheben ist.

Es müssen also in der Drüse spezifisch wirksame Substanzen enthalten sein. Inwieweit die von einigen Forschern, S. FRÄNKEL, DRECHSEL und Kocher 2) gefundenen, noch nicht hinreichend charakterisierten Basen hierbei in Betracht kommen, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Dass aber die spezifisch wirksame Substanz, wenn nicht ausschliesslich wenigstens zum allergrössten Teile, wie Norkin 3) zuerst gezeigt hat, eine Proteinsubstanz, Norkins Thyreopro- Spezifische teid, Oswalds Thyreoglobulin, ist, scheint nunmehr sichergestellt zu sein, Dies widerspricht nicht der Ansicht von Baumann und Roos, dass die wirksame Substanz Jodothyrin sei, denn das letztere entsteht als Spaltungsprodukt aus dem Jodthyreoglobulin.

Jodothyrin wurde von BAUMANN, welcher als erster den Jodgehalt der Schilddrüse gefunden und, namentlich zusammen mit Roos<sup>8</sup>), die Bedeutung desselben für die physiologische Wirksamkeit der Drüse gezeigt hat, als die einzig wirksame Substanz betrachtet. Das Jodothyrin erhielt BAUMANN nach dem Sieden der Drüsenmasse mit verdünnter Schwefelsäure als eine amorphe, braune, in Wasser fast unlösliche Masse, die in Alkalien leicht löslich ist und durch Säurezusatz wieder gefällt wird. Das Jodothyrin, welches offenbar keine einheit-liche Substanz ist, hat einen wechselnden Jodgehalt und ist keine Proteinsubstanz.

<sup>1)</sup> Abweichende Angaben über die Unentbehrlichkeit der Schilddrüse findet man bei H. MUNK, VIRCHOWS Arch. 150.

<sup>2)</sup> FRÄNKEL, Wien, med, Blätter 1895 u. 1896; DRECHSEL u. KOCHER, Zentralbl. f. Physiol, 9, 8, 705.

<sup>3)</sup> Wien. med. Wochenschr. 1895 und VIRCHOWS Arch. 144, Suppl. S. 224.

<sup>4)</sup> Über diesen Gegenstand vergl. man BAUMANN u. ROOS. Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22, ferner BAUMANN, Münch, med. Wochenschr. 1896; BAUMANN u. GOLDMANN, ebenda; Roos ebenda. Reichhaltige Literaturangaben über die Wirkung des Jodothyrins und der Thyreoideaprăparate findet man bei Roos, Zeitschr. f. physiol, Chem. 22, S. 18. Bezüglich der Wirkung auf Eiweisszerfall und Stoffwechsel vergl. man F. VOIT, Zeitschr. f. Biolog. 35; SCHÖNDORFF, PFLUGERS Arch. 67 und ANDERSSON u. BERUMAN, Skand. Arch. f. Physiologie 8; MAGNUS-LEVY, Zeitschr, f. klin, Med. 52.

Thyreoglobulin erhielt Oswald aus dem Wasserauszuge der Drüse durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat. Es hat die Eigenschaften der Globuline und, abgesehen von dem Jodgehalte, etwa dieselbe Zusammensetzung wie die Eiweissstoffe überhaupt. Der Gehalt an Jod ist schwankend, 0,46 p. c. beim Schwein, 0,86 beim Ochsen und 0,34 beim Menschen. Bei jungen Tieren, welche kein Jod in der Drüse haben, ist das Thyreoglobulin jodfrei. Das Thyreoglobulin geht unter Jodaufnahme in Jodthyreoglobulin über. Durch Zufuhr von Jodsalzen kann man beim lebenden Tiere den Jodgehalt des Thyreoglobulins erhöhen und damit auch dessen physiologische Tätigkeit steigern (Oswald). Der Gehalt der Drüse an Jod ist übrigens wesentlich von der Nahrung abhängig.

Thyreoglobulin.

Nach Oswald soll das Jodthyreoglobulin, als physiologisches Erregungsmittel der nervösen Apparate, regulierend auf den Stoffwechsel einwirken. Durch Wegfall dieser Einwirkung, nach der Verödung oder Exstirpation der Drüse, lassen sich auch nach ihm die deletären Folgen solcher Prozesse oder Eingriffe erklären. Nach Blum dagegen soll die Schilddrüse dem Blute einen giftigen Stoff, das Thyreotoxal bumin, entnehmen, in sich aufspeichern und durch Aufnahme von Jod unschädlich machen. Auch Kishi i ist der Ansicht, dass die Schilddrüse eine entgiftende Wirkung auf das Blut ausübt. Auf diese und andere hierher gehörenden Streitfragen kann jedoch hier nicht eingegangen werden.

Wirkungsweise der Urüse.

Die Nebennieren. Ausser Eiweiss, Substanzen des Bindegewebes und Salzen hat man in den Nebennieren Inosit, Purinbasen, namentlich Xanthin (Oker-Blom), eine protagonähnliche Substanz (Orgler), verhältnismässig viel Lezithin und — wohl als Zersetzungsprodukte des letzteren — Neurin und Glyzerinphosphorsäure gefunden. Die älteren Angaben über das Vorkommen von Benzoesäure, Hippursäure und Gallensäuren sind dagegen zweifelhaft und jedenfalls nicht von neueren Untersuchern (Stadelmann) bestätigt worden. In der Marksubstanz haben schon ältere Forscher, Vulpian und Arnold?, ein Chromogen gefunden, welches man früher in Beziehung zu der abnormen Pigmentierung der Haut bei der Addisonschen Krankheit gestellt hat. Dieses Chromogen, welches durch die Einwirkung von Luft, Licht, Alkalien, Jod und anderen Stoffen in ein rotes Pigment umgewandelt wird, scheint dagegen in Beziehung zu der blutdrucksteigernden Substanz der Drüse zu stehen.

Bestandteile.

Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin). Dass ein Wasserextrakt der Nebennieren eine stark blutdrucksteigernde Wirkung hat, ist namentlich von Oliver und Schäfer, Cybulski und Szymonowicz<sup>3</sup>) gezeigt worden. Die hierbei wirksame Substanz, welche ursprünglich "Sphygmogenin" genannt wurde und welche, ausser einer, die Blutdrucksteigerung wesentlich bedingenden starke Zusammenziehung der Muskeln peripherer Gefässe, auch andere Wirkungen, darunter auch Glykosurie zur Folge haben kann, ist später von mehreren For-

<sup>1)</sup> Kishi, Virchows Arch. 176. Ein reichhaltiges Verzeichnis der Thyreoidealiteratur findet man in den Jahresberichten der Tierchemie von Malv, namentlich Bd. 24 u. 25. Man vergl. ferner die Arbeiten von Blum und von Oswald, zitiert bei dem letzteren in Bioch. Zentralbl. 1, 8, 249.

<sup>2)</sup> OKER-BLOM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; STADELMANN, ebenda 18, wo auch die einschlägige Literatur sich findet. ORGLER, SALKOWSKI-Festschrift 1904.

<sup>3)</sup> OLIVER u. SCHÄFER, Proceed. of physiol. Soc. London 1895. Weitere Literaturangaben über die Funktion der Nebennieren findet man bei SZYMONOWICZ, PPLÜGERS Arch. 64.

schern chemisch untersucht und mit verschiedenen Namen belegt worden, v. Fürth hat sie Suprarenin, ABEL Epinephrin und TAKAMINE Adrenalin genannt. Der letztgenannte Name scheint nunmehr fast allgemein akzeptiert zu sein. Über die chemische Zusammensetzung ist man noch nicht ganz einig. ALDRICH gibt dem Adrenalin die Formel CoH13NO3, und diese Formel haben eine grosse Anzahl Forscher, wie v. Fürth, Jowett, Pauly, Abderhalden und Bergell. BERTRAND, FRIEDMANN und STOLZ auf Grund eigener Untersuchungen als richtig angenommen 1). ABEL bestreitet dagegen ihre Richtigkeit und betrachtet das Adrenalin als ein Hydrat der von ihm als Epinephrin bezeichneten Substanz,  $C_{10}H_{13}NO_3$ , also als Epinephrinhydrat,  $C_{10}H_{13}NO_3 + \frac{1}{2}H_2O$ . Bezüglich der Konstitution des Adrenalins ist man allgemein der Ansicht, dass es ein Brenzkatechinkomplex, drei OH-Gruppen, von welchen eine sich in der Seitenkette befindet, und eine CHaNH-Gruppe enthält. Als Strukturformel dürfte man Adrenalin. wohl nunmehr auf Grund der Untersuchungen von FRIEDMANN folgende von Pauly herrührende Formel (HO)2. C.H3. CH(OH). CH2. NH. CH3 annehmen können. Auf diesen Verhältnissen basierend, hat man auch von Brenzkatechin ausgehend, und zwar durch Behandlung von Chlorazetobrenzkatechin mit Ammoniak, Alkylaminen und anderen basischen Stoffen, synthetisch Verbindungen dargestellt, deren physiologische Wirkungen den Adrenalinwirkungen mehr oder weniger ähnlich sind (Stolz, Meyer, Friedmann, Dakin 1).

Das Adrenalin ist eine in Wasser lösliche, durch Ammoniak fällbare und dabei kristallinisch sich ausscheidende Substanz. Es gibt mit Eisenchlorid eine bei saurer Reaktion smaragdgrüne, bei alkalischer dagegen karminrote Lösung. Es reduziert Fehlings Lösung und ammoniakalische Silberlösung. Das Epinephrin (ABEL) wird von vielen Alkaloidreagenzien gefällt und gibt Farbenreaktionen mit Mandelins Alkaloidreagenz und mit Permanganat und Schwefel-In diesem Punkte liegen indessen die Verhältnisse noch nicht ganz klar. Nach Abel soll nämlich die mit Ammoniak ausgefällte kristallinische Substanz Epinephrin. (sein Epinephrinhydrat), welche wohl dem Adrenalin anderer Forscher entsprechen würde, nicht die Alkaloideigenschaften des Epinephrins besitzen, erhält aber dieselben durch Einwirkung von Mineralsäuren und geht dann in Epinephrin über. Das Epinephrin würde wohl also ein Umwandlungsprodukt des Adrenalins sein. Zur Aufklärung dieser Angaben sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

Als eine Wirkung des Adrenalins hat man wohl die zuerst von BLUM nach Injektion von Nebennierenextrakt beobachtete, oben erwähnte Glykosurie anzusehen, wogegen eine Beteiligung des von Croftan<sup>2</sup>) in den Nebennieren gefundenen diastatischen Enzyms hierbei kaum anzunehmen ist.

<sup>1)</sup> Die hierher gehörende Literatur findet man bei v. FURTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 26, 29 und Wien.-Sitzungsber. Math. Nat. Kl. 112, 1903. Vergl. auch ABEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; Americ, Journ. of Physiol. 1899 und The John Hopkins Hospital Bull, Nr. 76 (1897), 90 u. 91 (1898), 120 u. 128 (1901), 131 u. 132 (1902); Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36; ABEL u. TAVEAU, Journ. of biolog. Chimistr. 1 u. FRIEDMANN, HOEMEISTERS Beiträge 6 u. 8.

<sup>2)</sup> Blum, Pflügers Arch. 90; Croftan, ebenda 90.

## Achtes Kapitel.

## Die Leber.

Den blutbereitenden Drüsen schliesst sich die grösste aller Drüsen des

Organismus, die Leber, nahe an. Die Bedeutung dieses Organes für die physiologische Zusammensetzung des Blutes ist schon daraus ersichtlich, dass das vom Verdauungskanale kommende, mit den daselbst resorbierten Stoffen beladene Blut die Leber erst durchströmen muss, bevor es durch das Herz in die verschiedenen Organe und Gewebe getrieben wird. Dass eine Assimilation der mit dem Pfortaderblute der Leber zugeführten, resorbierten Nährstoffe in diesem Organe wirklich stattfindet, ist besonders für die Kohlehydrate sicher bewiesen, und es ist nicht daran zu zweifeln, dass hierbei synthetische Prozesse auftreten. Das Vorkommen synthetischer Prozesse in der Leber ist übrigens durch besondere Chemische Beobachtungen ganz sichergestellt. Es können nämlich in der Leber gewisse der Leber. Ammoniakverbindungen in Harnstoff, bezw. Harnsäure (bei Vögeln) übergehen (vergl. Kap. 15), während auch einige Produkte der Darmfäulnis, wie z. B. die Phenole, in der Leber durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren (PFLÜGER und Kochs, Embden und Glaessner), wahrscheinlich auch in gepaarte Glukuronsäuren (Embden) übergeführt werden können 1). Die Leber hat ferner die Fähigkeit, heterogene Stoffe aus dem Blute aufzunehmen und zurückzuhalten, und dies gilt nicht nur von den verschiedenen Metallen, sondern auch, wie von Schiff, Heger u. a. und besonders von Roger gezeigt worden ist, von Alkaloiden, welche vielleicht zum Teil auch in der Leber umgesetzt werden. Auch Toxine werden von der Leber zurückgehalten, und dieses Organ übt also, den Giften gegenüber, eine Schutzwirkung aus 2).

PFLÜGER u. Kochs, PFLÜGERS Arch. 20 u. 23; EMBDEN u. GLAESSNER, HOV-MEISTERS Beiträge 1; EMBDEN, ebenda 2.

<sup>2)</sup> Vergl. ROGER: Action du loie sur les poisons. Paris 1887, wo man auch die âltere Literatur findet, Vergl. ferner: BOUCHARD, Leçons sur les autointoxications dans les Maladies, Paris 1887 und E. KOTLIAR in Archives des sciences biologiques de St. Pétersbourg 2. Vergl. auch DE VAMOSSY, Zentralbl. f. Physiol. 18 und ROTHBERGER, Wien. klin. Wochenschr. 1905, ROTHBERGER u. WINTERBERG, Bioch. Zentralbl. 4.

Wenn also die Leber von assimilatorischer Bedeutung ist und wenn sie reinigend auf das vom Verdauungskanale kommende Blut wirkt, so ist sie jedoch gleichzeitig auch ein sekretorisches Organ, welches eine spezifische Flüssigkeit, die Galle, absondert, bei deren Entstehung rote Blutkörperchen zugrunde gehen oder jedenfalls ein Bestandteil derselben, das Hämoglobin, umgesetzt wird. Dass die Leber umgekehrt während des Fötallebens ein Organ für die Neubildung von roten Blutkörperchen ist, hat man auch angenommen.

Dass die chemischen Vorgänge in diesem Organe von mannigfacher Art sind und von grosser Bedeutung für den Organismus sein müssen, ist leicht einzusehen. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete sind auch durch die Untersuchungen der letzten Zeit über die Enzyme der Leber wie über die autolytischen Vorgänge in diesem Organe 1) nicht unwesentlich erweitert worden; aber trotzdem Chomische müssen wir leider gestehen, dass wir über die Art und den Umfang dieser der Leber. Vorgänge nur wenig wissen. Unter den Produkten dieser chemischen Vorgänge gibt es indessen zwei, die von besonderer Wichtigkeit sind und in diesem Kapitel abgehandelt werden müssen, nämlich das Glykogen und die Galle. Bevor wir zum Studium dieser Produkte übergehen, möchte jedoch eine kurze Besprechung der Bestandteile und der chemischen Zusammensetzung der Leber vorausgeschickt werden.

Die Reaktion der Leberzellen ist während des Lebens gegen Lackmus alkalisch, wird aber nach dem Tode sauer infolge einer Bildung von Milchsäure, hauptsächlich Gärungsmilchsäure, und anderen organischen Säuren (Morishima, Ver-MAGNUS-LEVY) 2). Dabei findet vielleicht auch eine Gerinnung des Protoplasma-nach dem Tode. eiweisses in der Zelle statt, Einen bestimmten Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des toten und des noch lebenden, nicht geronnenen Protoplasmas hat man jedoch nicht sicher finden können.

Die Eiweissstoffe der Leber sind zuerst von Plosz näher untersucht worden. Er fand in der Leber eine in das wässerige Extrakt übergehende, bei +45° C gerinnende Eiweisssubstanz, ferner ein bei + 75° C kongulierendes Globulin, ein bei + 70° C koagulierendes Nukleoalbumin und endlich einen, dem geronnenen Eiweisse nahestehenden, bei Zimmertemperatur in verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslichen, in der Wärme dagegen in Alkali unter Umwandlung in Albuminat sich lösenden Eiweisskörper. Halliburton 3) fand in den Leberzellen zwei Globuline, von denen das eine bei 68-70°C, das andere dagegen bei + 45-50° C kongulierte. Er fand ferner neben Spuren von Albumin ein Nukleoproteid mit einem Gehalte von 1,45 p. c. Phosphor und einer Gerinnungstemperatur von 60° C. Pohl hat aus mit NaCl-Lösung von 8 p. m. sorgfältig durchgespülten und völlig entbluteten Lebern durch Extraktion des zum feinsten Brei zerkleinerten Organes mit solcher Lösung "Organ-

Protein-

<sup>1)</sup> Vergl, namentlich die Arbeiten von JACOBY in Zeitschr, f. physiol. Chem. 80; CONRADI, HOFMEISTERS Beiträge I.; A. MAGNUS-LEVY, ebenda 2.

<sup>2)</sup> MORISHIMA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43; MAGNUS-LEVY I. c.

<sup>3)</sup> PLÓSZ, PFLÜGERS Arch. 7; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 13, Suppl. 1892.

plasma" erhalten, in welchem er Globuline von niedriger Koagulationstemperatur hat nachweisen können. Der äusserst wechselnde Phosphorgehalt (0,28—1,3 p. c.) dieser Globuline wie auch die Unlöslichkeit der mit wenig Säure erzeugten Niederschläge in überschüssiger Säure und in Neutralsalz sprechen entschieden dafür, dass es hier um Gemengen sich gehandelt hat, die meistens der Hauptsache nach nicht aus Globulinen, sondern aus Nukleoproteiden bestanden. Die fast restlose Verdaulichkeit mit Pepsinsalzsäure widerspricht einer solchen Auffassung nicht, da es bekanntlich auch Nukleoproteide gibt, die fast restlos verdaut werden können (vergl. Kap. 5). Ebenso schwer ist es, über die Natur des von Dastre 1) nachgewiesenen, bei + 56 °C koagulierenden Leberglobulins etwas Bestimmtes zu sagen. Die aus der Leber ohne Denaturierung extrahierbaren löslichen Eiweissstoffe sind also einer gründlichen Untersuchung wohl bedürftig.

Proteinsubstanzen der Leber.

substanzen.

Ausser den obengenannten, leicht löslichen Eiweissstoffen enthalten indessen die Leberzellen, wovon man sich leicht überzeugen kann, in reichlicher Menge schwerlösliche Proteinstoffe (vergl. PLósz). Die Leber enthält auch, wie zuerst besonders von St. Zaleski gezeigt und darauf von vielen anderen bestätigt wurde, eisenhaltige Eiweisskörper verschiedener Art2). Die Hauptmenge der Proteinsubstanzen in der Leber scheint auch in der Tat aus eisenhaltigen Nukleoproteiden zu bestehen. Beim Sieden der Leber mit Wasser spaltet sich ein solches Nukleoproteid, vielleicht auch mehrere, und es bleibt in der Lösung ein nukleinsäurereicheres Nukleoproteid, bezw. ein Gemenge von solchen, welches mit Säure ausgefällt werden kann, zurück. Dieses, von Schmiedeberg 3) Ferratin genannte Proteid oder Proteidgemenge, ist von Wohlgemuth 1) eingehend untersucht worden. Der Gehalt an Phosphor war 3,06 p. c. Als hydrolytische Spaltungsprodukte fand er l-Xylose, die vier Nukleinbasen und ferner Arginin Lysin (u. Histidin?), Tyrosin, Leuzin, Glykokoll, Alanin, a-Prolin, Glutaminund Asparaginsäure, Phenylalanin, Oxyaminokorksäure und Oxydiaminosebazinsäure (vergl. Kap. 2).

Der gelbe oder braune Farbstoff der Leber ist bisher nur wenig untersucht worden.

DASTRE und FLORESCO<sup>5</sup>) unterscheiden bei den Rückgratstieren und einigen Evertebraten
Farbstoffe, einen wasserlöslichen, eisenhaltigen Farbstoff, Ferrine, und einen in Chloroform löslichen,
in Wasser unlöslichen Farbstoff Chlorochrome. Sie haben indessen diese Farbstoffe nicht
in reinem Zustande isoliert. Bei einigen Evertebraten kommt auch von der Nahrung stammendes Chlorophyll in der Leber vor.

Das Fett der Leber kommt teils als sehr kleine Kügelchen und teils, besonders bei säugenden Kindern und Tieren wie auch nach einer fettreichen

<sup>1)</sup> POHL, HOFMEISTERS Beiträge 7; DASTRE, Compt. rend. soc. biolog. 58.

<sup>2)</sup> St. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, S. 486; Woltering, ebenda 21; Spitzer, Pflügers Arch. 67.

<sup>3)</sup> Arch. f. exp. Path, u. Pharm. 33; vergl. auch VAY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

<sup>4)</sup> WOHLGEMUTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 42 u. 44 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 37. Vergl. bezüglich der Lebernukleoproteide ferner: Salkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19 u. Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. 34.

<sup>5)</sup> Arch. de Physiol. (5) 10.

Ç

rung, als etwas grössere Fetttröpfchen vor. Das Auftreten einer Fettinfilion, d. h. also eines Fetttransportes in die Leber, kommt indessen nicht nur Aufnahme von überschüssigem Fett mit der Nahrung (NOEL-PATON), sondern 1 durch Einwanderung aus anderen Körperteilen unter abnormen Verhälton, wie bei der Vergiftung mit Phosphor, Phlorhizin und einigen anderen fen vor (Lebedeff, Leo, Rosenfeld u. a. 1). Bei der durch Vergiftungen retenden Fettinfiltration, welche mit degenerativen Veränderungen in den en einhergeht, kann der Gehalt an Eiweiss herabgehen und der Gehalt an mer ansteigen. Wird die Fettmenge in der Leber durch Fettinfiltration k vermehrt, so nimmt das Wasser sonst entsprechend ab, während die Getmenge der übrigen festen Stoffe verhältnismässig wenig verändert wird. egen kann eine Änderung derart eintreten, dass infolge des zwischen Gly-Das Fett in der Leber. an und Fettgehalt bestehenden Gegensatzes (ROSENFELD) eine fettreiche Leber lmässig arm an Glykogen ist. Umgekehrt ist die nach reichlicher Kohleratfütterung glykogenreiche Leber arm an Fett.

Die Zusammensetzung des Leberfettes scheint nicht nur bei verschiedenen en eine verschiedene, sondern auch unter verschiedenen Umständen eine seelnde zu sein. So hat z. B. NOEL-PATON bei Menschen und mehreren en das Leberfett ärmer an Olsäure und dementsprechend von höherem nelzpunkt als das Fett des Unterhautbindegewebes gefunden, während Rosen-D<sup>2</sup>) dagegen beim Hunde nach Fütterung mit Hammelfett ein umgekehrtes nalten beobachtete.

Lesithin ist ebenfalls ein normaler Bestandteil der Leber, dessen Menge 1 NOEL-PATON 8) etwa 23,5 p. m. beträgt. Im Hungerzustande macht das thin nach NOEL-PATON den grössten, bei fettreicher Nahrung dagegen den Cholesterin kommt nur in geringer esten Teil des Atherextraktes aus. ge vor. Das Ätherextrakt enthält auch einen protagonartigen Stoff, das

Lezithin.

Das Jekorin ist ein von Drechsel zuerst in der Pferdeleber, dann auch in der Leber Delphines und ferner von BALDI in Leber und Milz von anderen Tieren, in Muskeln Blut vom Pferde und im Menschengehirn gefundener, seiner Zusummensetzung nach noch sicher bekannter, schwesel- und phosphorhaltiger Stoff. Das Jekorin löst sich in Äther, aber aus der Lösung von Alkohol gefällt. Es reduziert Kupferoxyd, und nach dem n mit Alkali erstarrt es beim Abkühlen wie eine Seifengallerte. In dem Kohlenhydratslex des Jekorins hat Manasse Glukose als Osazon nachgewiesen. Durch seine Löslichrerhältnisse und seinen Gehalt an Phosphor kann das Jekorin bei der Untersuchung von sen oder Geweben auf einen Gehalt an Lezithin zu Fehlern Veranlassung geben.

Die Annahme von BING, dass das Jekorin eine Verbindung von Lezithin und Glukose lässt sich offenbar mit den bisher bekannten Analysen des Jekorins nicht vereinbaren.

<sup>1)</sup> NORL-PATON, Journ. of Physiol. 19; LEO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; LEBEDEFF, GERS Arch. 81; ATHANASIU, ebenda 74; TAYLOR, Journ. of exp. Med. 4; KRAUS und IER, HOFMEISTERS Beiträge 2; ROSENFELD, Zeitschr. f. klin. Med. 36. Vergl. ferner ROSEN-, Ergebnisse der Physiologie 1, Abt. 1 und Berl. klin. Wochenschr. 1904; SCHWALBE, albl. f. Physiol. 18, S. 319.

<sup>2)</sup> Zitiert nach LUMMERT in PFLÜGERS Arch. 71; Über das Lebersett bei Kindern vergl. THIEMICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26.

<sup>3)</sup> l. c. Vergl. auch HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

Das Jekorin enthält nämlich Schwefel, bis zu 2,75 p. c., und ferner ist die Relation P: N im

Lezithin gleich 1:1, in dem Jekorin dagegen eine ganz andere, 1:2 bis 1:6.

Die wechselnde Zusammensetzung und die abweichenden Eigenschaften der von verJekorin. schiedenen Forschern<sup>1</sup>) isolierten und analysierten Jekorinpräparate machen es sehr wahrscheinlich, dass das Jekorin ein Gemenge von mehreren Stoffen ist, unter welchen vielleicht eine schwefel- und phosphorhaltige Substanz sich vorfindet (SIEGFRIED und MARK).

Unter den Extraktivstoffen hat man, abgesehen von dem Glykogen. welches später abgehandelt werden soll, in der Leber Purinbasen in ziemlich reichlicher Menge gefunden. In 1000 Teilen Trockensubstanz fand Kossel. 2) 1,97 Guanin, 1,34 Hypoxanthin und 1,21 Xanthin. Auch Adenin findet sich in der Leber. Ferner hat man in der normalen Leber Harnstoff und Harnsäure (besonders in der Vogelleber), und zwar in grösserer Menge als im Extraktiv. Blute, Paramilchsäure, Leusin und Zystin nachgewiesen. In pathologischen Fällen hat man in der Leber Inosit und Aminosäuren gefunden. Das Vorkommen von Gallenfarbstoffen in den Leberzellen unter normalen Verhältnissen ist angezweifelt worden; bei Retention der Galle können die Zellen dagegen den Farbstoff aufnehmen und von ihm gefärbt werden,

In der Leber hat man eine grosse Anzahl von Enzymen gefunden, unter denen (ausser der Katalase, den Oxydasen, dem später zu besprechenden alukolutischen Enzume, den bei der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung beteiligten Enzymen (Kap. 15), der Harnstoff bildenden Arginase und der auf Glykogen wirkenden Diastase) auch die sog. Lipase und die proteo-

lytischen Enzyme zu nennen sind. Die Leber hat die Fähigkeit, verschiedene Ester zu spalten, eine Wirkung, die in letzter Zeit besonders von DAKIN 3) studiert worden ist und die man von einem Enzyme herleitet, welches als Lipase bezeichnet wird. Die Natur derjenigen Lipase, welche die zuerst von Chanoz und Doven beobachtete Spaltung des Salizylsäureamylesters bewirkt, ist von Magnus<sup>4</sup>) näher studiert worden, und es hat sich gezeigt, dass es hierbei um

stoffe der Leber.

Enzyme.

Lipase.

nämlich die Lipaselösung unwirksam, indem in das Diffusat ein thermostabiler, in absolutem Alkohol löslicher Stoff übergeht, welcher als ein Koenzym wirkt und der durch Dialyse unwirksam gewordenen Lösung ihre Wirksamkeit wiedergibt. Die proteolytischen Enzyme der Leber sind von besonderem Interesse in Hinblick auf die, besonders an diesem Organe studierte Autolyse. Als eine intravital gesteigerte Autolyse betrachtet man auch die Vorgänge in der Leber bei Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie. Hierbei findet

ein Zusammenwirken von zwei Substanzen sich handelt. Durch Dialyse wird

eine Erweichung des Organes statt und es entstehen Albumosen, Mono- und

<sup>1)</sup> DRECHSEL, Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1886, S. 44 und Zeitschr. f. Biologie 33; BALDI, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1887, Suppl. S. 100; MANASSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; BING, Zentralbl. f. Physiol. 12 und Skand, Arch. f. Physiol. 9; MEINERTZ, Zeitschr. f. physiol, Chem. 46; SIEGFRIED u. MARK ebenda.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. physiol. Chem. S.

<sup>3)</sup> Journ. of Physiol. 30 u. 32.

<sup>4)</sup> CHANOZ u. DOYEN, Journal de physiol, et de pathol. général. 2; MAGNUS, Zeitschr. f. physiol, Chem. 42.

ninosauren und andere Stoffe, die man zum Teil auch im Harne gefunden und welche, wenn sie auch nicht von der Leber allein herrühren (NEUBERG RICHTER) jedenfalls wenigstens zum Teil aus diesem Organe stammen. KEMAN 1) hat gefunden, dass bei der Phosphorvergiftung nicht nur der Geder Leber (bei Hunden) an Stickstoff bedeutend herabgeht, sondern auch, besonders die Menge des Hexonbasenstickstoffes vermindert ist, und dass der stickstoffreichere Teil des Eiweissmoleküles unter diesen Verhältnissen ehesten losgelöst und eliminiert wird. Als eine gesteigerte Autolyse kann auch den unter den obengenannten pathologischen Verhältnissen gesteigerten kogenverbrauch betrachten.

Vitale Autolyse.

Ausser den in dem Vorigen besprochenen organischen Bestandteilen ist 1 zu nennen die nach MANDEL und LEVENE in der Leber vorkommende akothionsäure, deren Beziehung zu dem Kohlehydratstoffwechsel in diesem Glukothionane und namentlich zu einer von SEEGEN und NEIMANN<sup>2</sup>) in der Leber undenen stickstoffhaltigen Kohlehydratsubstanz noch nicht untersucht wor-

Die Mineralstoffe der Leber bestehen aus Phosphorsäure, Kalium, Natrium, alischen Erden und Chlor. Das Kalium herrscht dem Natrium gegenüber Eisen ist ein regelmässiger Bestandteil, dessen Menge sehr zu wechseln eint. Bunge fand in den blutfreien Lebern von Katzen und Hunden, meistens ı jungen Tieren, 0,01-0,355 p.m. Eisen, auf die frische mit einprozentiger chsalzlösung durchgespülte Lebersubstanz berechnet. Auf 10 Kilo Körperricht berechnet, betrug die Eisenmenge in den Lebern 3,4-80,1 mg. Neuere stimmungen des Eisengehaltes der Leber von Kaninchen, Hund, Igel, Schwein 1 Mensch sind von Guillemonat und Lapicque ausgeführt worden. Beim nschen waren die Schwankungen gross. Beim Manne betrug indessen der Mineralstoffe der engehalt der blutfreien Leber (Blutpigment in Rechnung abgezogen) regelssig mehr und beim Weibe weniger als 0,20 p. m. (auf das frische, wassertige Organ berechnet). Ein Gehalt über 0,5 p. m. wurde als pathologisch resehen. Nach BIELFELD<sup>8</sup>), welcher ebenfalls einen grösseren Eisengehalt m Manne fand, kommt indessen der Unterschied erst nach 20-25 Jahren n Vorschein. In dieser Altersperiode (von 20-25 Jahren) ist der Eisengehalt kleinsten.

Leber.

Der Gehalt der Leber an Eisen kann durch Eisenmittel, auch anorganische bensalze, vermehrt werden, und die grösste Eisenablagerung erzielt man nach vi durch hypodermatische Einführung des Eisens. Eine Vermehrung des

<sup>1)</sup> NEUBERG u. RICHTER, Deutsch. Med. Wochenschr. 1904; WAKEMAN, Zeitschr. f. ysiol, Chem. 44.

<sup>2)</sup> MANDEL u. LEVENE ebenda 45; SEEGEN, Zentralbl. f. Physiol. 12 u. 18, mit MANN, Wiener Sitz.-Ber. Math. Kl. 112.

<sup>3)</sup> BUNGE, Zeitschr. f. physiol, Chem. 17, S. 78; GUILLEMONAT u. LAPICQUE, Compt. nd. de Soc. biol. 48 und Arch. de Physiologie (5) 8; BIELFELD, HOFMEISTERS Beiträge 2. argl. auch SCHMEY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89.

<sup>4)</sup> Vergl. Zentralbl. f. Physiol. 16, 393.

Eisengehaltes kann auch durch einen reichlichen Zerfall von roten Blutkörperchen wie durch reichliche Zufuhr von gelöstem Hämoglobin zustande kommen, wobei auch eine Zufuhr von in anderen Organen, wie Milz und Knochenmark, aus dem Blutfarbstoffe entstandenen Eisenverbindungen zu der Leber stattzufinden scheint<sup>1</sup>). Ein Zerfall von Blutfarbstoff unter Abspaltung von eisenreichen Verbindungen findet, wie es scheint, regelmässig bei der Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber statt. Aber selbst bei den Evertebraten, die kein Hämoglobin haben, ist die sogenannte Leber reich an Eisen, weshalb auch nach Dastre und Floresco<sup>2</sup>) der Eisengehalt der Leber bei den Evertebraten gänzlich und bei den Vertebraten zum Teil von einer Zersetzung von Blutfarbstoff unabhängig ist. Nach den genannten Forschern hat die Leber durch ihren Gehalt an Eisen eine besonders wichtige oxydative Funktion, welche sie als "fonction martiale" der Leber bezeichnen.

inder Leber

Von besonderem Interesse ist der Reichtum der Leber der neugeborenen Tiere an Eisen, ein Verbalten, welches schon aus den Analysen St. Zaleskis hervorgeht, besonders aber von KRÜGER und MEYER studiert worden ist. Bei Ochsen und Kühen fanden sie 0,246-0,276 p. m. Eisen (auf die Trockensubstanz berechnet) und bei Rindsföten etwa 10 mal so viel. Die Leberzellen des ca. eine Woche alten Kalbes haben noch einen etwa siebenmal grösseren Eisengehalt als die erwachsener Tiere; dieser Gehalt sinkt aber im Laufe der vier ersten Lebenswochen so weit herab, dass nahezu derselbe Wert wie beim erwachsenen Tiere erreicht wird. Ebenso hat LAPICQUE 3) gefunden, dass beim Kaninchen der Gehalt der Leber an Eisen in der Zeit von acht Tagen bis drei Monaten nach der Geburt stetig abnimmt, nämlich von 10 bis zu 0,4 p. m., auf die Trockensubstanz berechnet. "Die fötalen Leberzellen bringen also einen Reichtum an Eisen mit auf die Welt, um ihn dann innerhalb einer gewissen Zeit zu einem, noch näher zu untersuchenden Zweck anderweitig abzugeben." Das Eisen findet sich in der Leber teils als Phosphat und teils - und zwar zum allergrössten Teile — in den eisenhaltigen Proteinstoffen (St. Zaleski).

Eisengehalt der Leber.

Der Gehalt der frischen wasserhaltigen Leber von Pferd, Rind und Schwein an Kalziumoxyd beträgt nach Toyonaga 0.148—0,192 p. m., also etwa ebenso viel wie in der Menschenleber. Der Gehalt an Magnesiumoxyd war auffallend hoch, nämlich in den Lebern von Pferd, Rind und Schwein bezw.: 0,168, 0,198 und 0,158 p. m. Krüger ) fand den Gehalt an Kalzium bei ausgewachsenen Rindern gleich 0,71 p. m. und bei Kälbern dagegen gleich 1,23 p. m. der Trockensubstanz, Bei Rindsföten ist er niedriger als bei Kälbern. Während der Tragzeit sind Eisen und Kalzium beim Fötus Antagonisten derart, dass beim Ansteigen des Kalziumgehaltes der Leber ein Sinken des Eisengehaltes statt-

Gehalt an Kalzium.

<sup>1)</sup> Vergl. LAPICQUE, Compt. rend. 124 und SCHURIG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41.

<sup>3)</sup> Arch. de Physiol. (5) 10.

<sup>3)</sup> St. Zaleski I. c.; Krüger und Mitarbeiter, Zeitschr. f. Biologie 27; Lapicque, Malys Jahresber. 20.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 81; TOYONAGA, Bull. of the College of Agricult Tokyo 6.

\* und umgekehrt. Kupfer scheint ein physiologischer Bestandteil zu sein, namentlich bei den Kephalopoden in reichlicher Menge vorkommt (HENZE) 1). nde Metalle, wie Blei, Zink, Arsen u, a. (auch Eisen) werden leicht von Leber aufgenommen und gebunden (SLOWTZOFF, v. ZEYNEK u. a.)2).

In der Leber eines jungen, des plötzlichen Todes verstorbenen Mannes v. Bibra 3) in 1000 Teilen: 762 Wasser und 238 feste Stoffe, darunter Sett, 152 Eiweiss, leimgebende und unlösliche Substanz und 61 Extraktivstoffe.

Die quantitative Zusammensetzung der Leber kann indessen je nach der Art Menge der zugeführten Nahrung bedeutende Schwankungen zeigen. Namentkann der Gehalt an Kohlehydrat (Glykogen) und Fett bedeutend wechseln, damit zusammenhängt, dass die Leber ein Aufspeicherungsorgan für diese fe, namentlich für das Glykogen ist.

Auf Grund besonderer Versuche hat nun SEITZ 4) behauptet, dass die er als Vorratskammer auch für das Eiweiss anzusehen ist. In Versuchen Hühnern und Enten, die vorher einige Zeit gehungert hatten, fand er näm-, dass bei Mästung mit Fleisch die Leber reichlich Eiweiss aufnimmt und durch ihr Gewicht, im Verhältnis zu dem Gewichte am Ende der Hungerode, verdoppeln oder vervielfältigen kann. Da es für die Vorrats- oder Re-Aufspeicherung estoffe charakteristisch ist, dass ihre Menge in den Aufspeicherungsorganen von Eiweisa Mästung mit solchen Stoffen prozentisch stark zunimmt, ist es bemerkenst, dass der Prozentsatz der Leber an Eiweiss in den Mästungsversuchen von rz nicht zu, sondern eher ein wenig abgenommen hat. Es handelt sich also ihnen nicht um einen erhöhten Prozentgehalt an Eiweiss sondern um eine wichtszunahme der ganzen Zellenmasse des Organes, wohl infolge der durch Eiweissmästung stark gesteigerten Arbeit der Leber. Es ist deshalb auch wer zu beurteilen, inwieweit es in diesen Versuchen um eine Vermehrung der zahl, bezw. der Grösse der Leberzellen, oder um eine Ablagerung von Rereeiweiss in demselben Sinne wie von Glykogen oder überschüssigem Fett ı gehandelt hat.

Dass die Leber ein besonders wichtiges Aufspeicherungsorgan für das rkogen ist, steht jedenfalls fest.

## Das Glykogen und die Glykogenbildung.

Das Glykogen ist ein zuerst von Bernard entdecktes, den Stärkearten r Dextrinen nahe verwandtes Kohlehydrat von der allgemeinen Formel CaH10O5). Sein Molekulargewicht ist nicht bekannt, scheint aber ungemein 188 zu sein (Gatin-Gruzewska und v. Knaffl-Lenz 5). Bei erwachsenen

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 88.

<sup>2)</sup> SLOWTZOFF, HOFMEISTERS Beiträge 1; v. ZEYNEK, vergl. Zentralbl. f. Physiol. 15.

<sup>8)</sup> Vergl. v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878, S. 711.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. Bd. 111.

<sup>5)</sup> GATIN-GRUZEWSKA, PFLÜGERS Arch. 108; v. KNAFFL-LENZ, Zeitschr. f. physiol. em. 46.

Tieren kommt das Glykogen in grösster Menge in der Leber, in kleinerer Menge in den Muskeln vor (Bernard, Nasse). Es findet sich übrigens in den Verkommen allermeisten Geweben des Tierkörpers, wenn auch nur in geringen Mengen. 6lykogens. Sein Vorkommen in lymphoiden Zellen, Blut und Eiter ist schon in den vorigen Kapiteln besprochen worden und es scheint ein regelmässiger Bestandteil aller entwickelungsfähigen tierischen Zellen zu sein. In den embryonalen Geweben ist es, wie Bernard und Kühne zuerst gezeigt haben, reichlich vorhanden und es kommt auch in rasch sich entwickelnden pathologischen Geschwülsten vor (HOPPE-SEYLER). Einzelne Tiere, wie gewisse Muscheln (BIZIO), Tänien und Askariden (WEINLAND) 1), sind sehr reich an Glykogen. Auch im Pflanzenreiche, besonders in vielen Pilzen, ist das Glykogen gefunden worden.

Glykogen-gehalt der Leber.

> Wirkung der Arbeit.

Die Menge des Glykogens in der Leber wie auch in den Muskeln hängt wesentlich von der Nahrung ab. Beim Hungern schwindet es grösstenteils nach einiger Zeit, rascher bei kleineren als bei grösseren Tieren, und es verschwindet dabei früher aus der Leber als aus den Muskeln. Nach Aufnahme von Nahrung, besonders wenn diese reich an Kohlehydraten ist, wird die Leber wiederum reich an Glykogen und die grösste Menge davon soll dieses Organ nach Külz im allgemeinen 14-16 Stunden nach der Nahrungsaufnahme enthalten. Der Gehalt der Leber an Glykogen kann nach Aufnahme von reichlichen Mengen Kohlehydraten 120-160 p. m. betragen, und bei Hunden, die besonders auf Glykogen gemästet wurden, fanden Schöndorff und Gatin-Gruzewska in mehreren Fällen noch höhere Werte, sogar mehr als 180 p. m. Gewöhnlich ist der Glykogengehalt viel niedriger, 12-30-40 p.m. Wie bei Tieren soll nach CREMER auch bei Pflanzen (Hefezellen) der Glykogengehalt von der Nahrung abhängig sein. Die Hefezellen enthalten nämlich nach ihm Glykogen, welches in der Karenz bei der Selbstgärung der Hefe aus den Zellen verschwindet, nach dem Eintragen der letzteren in Zuckerlösung aber wieder auftritt.

Der Glykogengehalt der Leber (wie auch der Muskeln) hängt auch von der Ruhe und der Arbeit ab, indem er nämlich während der Ruhe wie im Winterschlafe zu-, während der Arbeit dagegen abnimmt. Angestrengte Bewegung kann, wie Külz gezeigt hat, den Glykogengehalt der Leber in wenigen Stunden (bei Hunden) auf ein Minimum reduzieren. Das Muskelglykogen nimmt hierbei weniger stark als das Leberglykogen ab. Bei Kaninchen und Fröschen ist es indessen gelungen (Külz, Zuntz und Vogelius, Frentzel u. a.), durch geeignete Strychninvergiftung die Tiere fast glykogenfrei zu machen. Zu demselben Zwecke führt auch Hungern mit nachfolgender starker Arbeit,

Das Glykogen stellt ein amorphes, weisses, geschmack- und geruchloses Pulver dar, kann aber bei vollständiger Reinheit durch geeignete Alkoholfällung auch als Stäbe und starre Prismen, die den Eindruck von Kristallen machen,

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. Biologie 41. Die umfangreiche Literatur über Glykogen findet man bei E. PYLÜGER "Glykogen", 2. Auflage, Bonn 1905 und bei M. CREMER "Physiologie des Glykogens" in "Ergebnisse der Physiologie", Jahrg. 1, Abt. 1. In dem folgenden wird auch bezüglich der meisten Literaturangaben auf diese zwei Arbeiten hingewiesen.

en werden (GATIN-GRUZEWSKA). Mit Wasser gibt es eine opalisierende g, die beim Verdunsten auf dem Wasserbade mit einer, nach dem Erwieder verschwindenden Haut sich überzieht. In wie weit es hier um wahre Lösung sich handelt, steht noch dahin. Wie andere Kolloide ert nach Gatin-Gruzewska das in Wasser gelöste Glykogen unter dem asse des elektrischen Stromes zur Anode, an der es sich anhäuft. rige Lösung ist dextrogyr und HUPPERT fand den Wert: (a)D = + 196,63. alben Wert hat später GATIN-GRUZEWSKA für ganz reine Glykogenlösungen Von Jod wird die Lösung, besonders nach Zusatz von etwas NaCl, ot gefärbt. Das Glykogen kann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssiga Lösung halten, reduziert aber dasselbe nicht. Eine Lösung von Glykogen asser wird nicht von Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure, wohl aber und Reak-Alkohol (nötigenfalls nach Zusatz von etwas NaCl) oder von ammoniakam Bleiessig gefällt. Eine durch Kalihydrat (15 p. c. KOH) alkalisch gete, wässerige Glykogenlösung wird von dem gleichen Volumen Alkohol 16 p. c. Tr vollständig gefällt. Gerbsäure fällt ebenfalls das Glykogen. Benzoylchlorid und Natronlauge erhält man einen weissen körnigen Niederz von benzoyliertem Glykogen. Das Glykogen wird durch Sättigung seiner ng mit Magnesium- oder Ammoniumsulfat bei gewöhnlicher Temperatur ändig gefällt. Dagegen wird es nicht gefällt von Chlornatrium oder durch Sättigung mit Ammoniumsulfat (NASSE, NEUMEISTER, HALLIBURTON, (G) 1). Bei anhaltendem Sieden mit verdünnter Kalilauge von 1-2 p. c. das Glykogen mehr oder weniger verändert werden, insbesondere wenn es r der Einwirkung von Säure oder vom Brückeschen Reagenze (vergl. 1) ausgesetzt gewesen ist (Pflüger). Durch Sieden mit starker Kalilauge r von 36 p. c.) wird es dagegen nicht geschädigt (Pflüger). Von diastati-Enzymen wird das Glykogen, je nach der Natur des Enzymes, in Maltose Glukose übergeführt. Verdünnte Mineralsäuren führen es in Glukose über. Zwischenstufen bei der Saccharifikation treten nach CHR. TEBB 2) verdene Dextrine auf, je nachdem die Hydrolyse mittelst Mineralsäuren oder men bewirkt wird. Inwieweit das Glykogen verschiedener Tiere und verdener Organe dasselbe sei, ist noch nicht hinreichend untersucht worden. so steht es noch dahin, ob alles Glykogen in der Leber als solches vornt oder zum Teil an Eiweiss gebunden ist (Pflüger-Nerking). Die ren Untersuchungen von LOESCHCKE 3) haben jedoch gezeigt, dass jedenfalls zwingender Grund zu einer solchen Annahme vorliegt.

Eigenschaften.

Die Reindarstellung des Glykogens (am einfachsten aus der Leber) geht oft nach der von BRÜCKE angegebenen Methode, deren Hauptzüge die Unmittelbar nach dem Tode des Tieres wird die Leber in ndes Wasser geworfen, fein zerteilt und mehrmals mit neuem Wasser aus

<sup>1)</sup> YOUNG, Journ. of Physiol, 22, we die anderen Forscher zitiert sind.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol. 22.

<sup>8)</sup> PFLÜGERS Arch. 102.

gekocht. Die filtrierten Extrakte werden genügend stark konzentriert, abgekühlt stellung des und durch abwechselnden Zusatz von Quecksilberjodidjodkalium und wenig Salz-Glykogens säure von Eiweiss befreit. Aus der abfiltrierten Flüssigkeit wird das Glykogen durch Zusatz von Alkohol, bis das Gemenge 60 Vol. Prozent davon enthält, gefällt. Durch Wiederholung dieses Verfahrens und mehrmalige Fällung des Glykogens mit Alkohol aus alkalischer und essigsaurer Lösung wird es gereinigt, auf dem Filtrum erst mit 60 prozentigem und dann mit 95 prozentigem Alkohol ausgewaschen, mit Äther behandelt und über Schwefelsäure getrocknet. Es ist hierbei stets von Mineralstoffen verunreinigt. Um aus der Leber und besonders aus Muskeln und anderen Geweben sämtliches Glykogen extrahieren zu können — was besonders bei quantitativen Bestimmungen notwendig ist muss man erst etwa zwei Stunden mit starker Kalilauge (30 p. c.) im Wasserbade erwärmen. Da das Glykogen durch die Reinigung nach BRÜCKE verändert wird, dürfte es besser sein, das Glykogen, wie bei der quantitativen Bestimmung nach PFLUGER, direkt aus der alkalischen Lösung mit Alkohol auszufällen 1).

Quantita-

Die quantitative Bestimmung geschieht am sichersten nach dem von PFLUGER ausgearbeiteten Verfahren, dessen Grundzüge folgende sind. Organbrei und 100 ccm Kalilauge von 60 p. c. werden in einem Kolben zwei Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach Verdünnung mit Wasser zu 400 ccm wird durch Glaswolle filtriert und aus 100 ccm des Filtrates das stimmung. Glykogen mit 100 ccm Alkohol von 96 p. c. Tr. gefällt. Das Glykogen wird auf dem Filtrum erst mit einem Gemenge von verdünnter Kalilauge und Alkohol und darauf mit Alkohol allein ausgewaschen. Darauf löst man in Wasser, neutralisiert genau, setzt 25 ccm Salzsäure (von 1,19) und Wasser bis gegen 500 ccm hinzu, wobei der Gehalt an Salzsäure 2,2 p. c. HCl beträgt. Durch dreistündiges Erhitzen wird das Glykogen in Traubenzucker übergeführt, dessen Menge nach Allihn-pfiltgers Methode durch Reduktion von alkalischer Kupferlösung und Wägung als Kupferoxydul bestimmt wird. Der Kontrolle halber wird das gewogene Kupferoxydul in Salpetersäure gelöst und nach Volhard das Kupfer titrimetrisch bestimmt. Bezüglich der sehr detaillierten Vorschriften, welche genau beachtet werden müssen, wird auf die Originalarbeit PFLUGERS hingewiesen. Auch bezüglich der anderen Bestimmungsmethoden von BRUCKE-KULZ, PAVY und AUSTIN kann auf die Abhandlung von PFLUGER in seinem Archive, Bd. 96, verwiesen werden. Man vergleiche ferner die neue Methode von Salkowski (in Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 36) und die abgekürzte quantitative Analyse des Glykogens von PFLÜGER (in seinem Archive, Bd. 103).

Die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Tierkörper ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Durch die einstimmigen Beobachtungen zahlreicher Forscher<sup>2</sup>) ist es sicher festgestellt worden, dass unter allen bisher untersuchten Stoffen in erster Linie die Zuckerarten und deren Anhydride, Dextrine und Stärke, die Fähigkeit haben, den Glykogengehalt des Körpers zu vermehren. Die Wirkung des Inulins scheint indessen etwas unsicher zu sein<sup>3</sup>). Über die Wirkung der Pentosen sind die Angaben eben-

Glykogen-bildung.

<sup>1)</sup> Vergl, auch die Methode von GAUTIER, Comp. rend. 129.

<sup>2)</sup> Vergl. hierüber E. KÜLZ, PFLÜGERS Arch. 24 und LUDWIG-Festschrift 1891; ferner die oben zitierten Arbeiten von PFLÜGER und CREMER, Fussnote 1, S. 288.

<sup>3)</sup> Vergl. MIURA, Zeitschr. f. Biologie 32 und NAKASEKO, Amer. Journ. of Physiol. 4.

etwas streitig. CREMER fand, dass verschiedene Pentosen, wie Rhamnose, e und Arabinose bei Kaninchen und Hühnern die Glykogenbildung positiv lussen, und zu ähnlichen Resultaten kam Salkowski bei Fütterungsvern mit l-Arabinose. FRENTZEL dagegen hat bei durch Strychnineinwirkung chst glykogenfrei gemachten Kaninchen nach Fütterung von Xylose keine ogenbildung nachweisen können und zu ähnlichen negativen Ergebnissen en auch die von Neuberg und Wohlgemuth 1) mit d- und r-Arabinose aninchen angestellten Versuche.

Die Hexosen und die von ihnen hergeleiteten Kohlehydrate besitzen inn nicht alle die Fähigkeit einer Glykogenbildung oder Glykogenanhäufung So hat nach C. Voit 2) und seinen Schülern der lcich hohem Grade. benzucker eine kräftigere Wirkung als der Rohrzucker, während der Milcher schwächer (bei Kaninchen und Hühnern) als Dextrose, Lävulose, Rohrr oder Maltose wirkt. Zu den Stoffen, nach deren Einführung in den er man angeblich einen vermehrten Glykogengehalt der Leber beobachtet sind ferner zu rechnen: Glyzerin, Leim, Arbutin und endlich nach Untersuchungen von Külz: Erythrit, Querzit, Dulzit, Mannit, sit, Äthylen- und Propylenglykol, Glukuronsäureanhydrid, kersäure, Schleimsäure, weinsaures Natrium, Saccharin, saccharin und Harnstoff. Auch Ammoniumkarbonat, Glykol und Asparagin sollen nach RÖHMANN einen vermehrten Glykogen-It der Leber hervorrufen können. Nach NEBELTHAU können auch andere noniaksalze und einige Amide, ferner gewisse Narkotika, Hypnotika Antipyretika eine Vermehrung des Glykogengehaltes in der Leber been. Für die Antipyretika (besonders das Antipyrin) ist dasselbe schon er von Lépine und Porteret 3) behauptet worden.

Für die Wirkung dieser verschiedenen Stoffe als Glykogenbildner sind, PFLCGER in überzeugender Weise gezeigt hat, keine bindenden Beweise ge-Dass das Glyzerin den Glykogengehalt der Leber in positivem Glykogenbe beeinflussen kann, ist indessen auf Grund sowohl der Versuche von BS und Luchsinger über Glykogenbildung wie der später zu erwähnenden tersuchungen über die Beziehung des Glyzerins zur Zuckerbildung kaum zu reifeln.

bildner.

Das Fett soll nach Bouchard und Desgrez den Glykogengehalt der ikeln, nicht aber den der Leber vermehren können, und nach Couvreur4) , bei der Seidenraupe zur Zeit des Verpuppens das Glykogen auf Kosten des ses sich vermehren. Sonst ist es aber eine allgemeine Erfahrung, dass das

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; NEUBERG u. WOHLGEMUTH, ebenda 35 L im übrigen Peli'GER l. c. und CREMER l. c.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biologie 28.

<sup>3)</sup> RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 39; NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biologie 28; LÉPINE 1 EERET, Compt. rend. 107.

<sup>4)</sup> BOUCHARD et DESGREZ, Compt. rend. 180; COUVREUR, Comp. rend. de Soc. biol. 47.

Fett und 3lykogen-bildung.

Fett, trotz der Wahrscheinlichkeit einer Kohlehydratbildung aus Glyzerin, nicht als Glykogenbildner den Glykogengehalt der Leber oder des Tierkörpers überhaupt erhöht. PFLÜGER erklärt dies dadurch, dass die Grösse des Fettstoffwechsels nicht von der Grösse der Fettzufuhr, sondern von dem durch die Arbeit bedingten Bedarfe an Fett abhängig ist. Wird mehr Fett zugeführt. so wird dasselbe nicht zersetzt, sondern aufgespeichert. Selbst wenn aus dem Fett beim Stoffwechsel fortwährend Zucker entstände, würde dies sofort verbrannt werden und könnte kein Material zur Bildung des Reservestoffes Glykogen liefern.

Hinsichtlich der Einwirkung des Eiweisses sind die Ansichten streitig. Aus mehreren Beobachtungen hat man den Schluss gezogen, dass das Eiweiss eine Vermehrung des Leberglykogens bewirken kann. Zu diesen Beobachtungen sind zu rechnen einige Fütterungsversuche mit ausgekochtem Fleisch (NAUNYN) oder Blutfibrin (v. Mering) und besonders die Fütterungsversuche von E. Külz an Hühnern mit reinen Eiweisskörpern, wie Kasein, Serumalbumin und Eillykogen- albumin. Die Beweiskraft dieser Versuche ist indessen von Pflüger ent-ldung aus schieden bestritten worden, und als einen direkten Beweis gegen eine Glykogen-Eiweiss. Die Beweiskraft dieser Versuche ist indessen von Pflüger entbildung aus Eiweiss führt er eine Untersuchung von Schöndorff an, in welcher Verfütterung von kohlehydratfreiem Eiweiss (Kasein) nicht die geringste Vermehrung des Gesamtglykogens bei Fröschen zur Folge hatte. Zu ähnlichen Resultaten gelangten später Blumenthal und Wohlgemuth. Sie fanden ebenso wenig eine Glykogenanhäufung bei Fröschen nach Fütterung mit Kasein oder Leim, konstatierten aber eine solche nach Darreichung von Ovalbumin, welches eine Kohlehydratgruppe enthält. Im Gegensatz hierzu konnte BENDIX bei Hunden eine Glykogenvermehrung sowohl durch Kasein und Leim wie durch Ovalbumin bewirken, und zwar eine grössere durch Kasein als durch dung aum Ovalbumin. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch Stookey 1) gelangt, indem er nämlich bei Hühnern nach Kaseinfütterung Glykogenbildung beobachtete, während er nach Verfütterung von Glykoproteiden keine entscheidenden Resultate Es scheinen also die Verhältnisse vielleicht anders beim Warmblüter als bei Kaltblütern zu liegen. Nach PFLÜGER sind aber selbst die letztgenannten Versuche (von Bendix) nicht beweiskräftig, und er leugnet eine Glykogenbildung aus Eiweiss. Dieselbe geschieht nach ihm aus Kohlehydraten oder aus dem Kohlehydratkomplexe der Glykoproteide.

Mehrere Forscher scheinen jedoch fortwährend der Ansicht zu sein, dass eine Vermehrung des Glykogengehaltes sowohl der Leber wie auch anderer Organe durch Fütterung von Tieren mit kohlehydratfreiem Eiweiss zustande kommen kann.

Fragt man, in welcher Weise ein Stoff überhaupt eine Glykogenanhäufung in der Leber bewirken könne, so hat man sich zunächst zu erinnern, dass in

<sup>1)</sup> SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 82 u. 88; BLUMENTHAL u. WOHLGEMUTH, Berl, klin, Wochenschr. 1901; BENDIX, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32 u. 34; STOOKEY, Amer. Journ. of Physiol, 9.

der Leber sowohl eine Neubildung von Glykogen wie auch ein Verbrauch von solchem stattfindet. Eine Anhäufung von Glykogen kann also durch eine vermehrte Glykogenbildung, aber auch durch einen herabgesetzten Glykogenverbrauch oder durch beides zustande kommen.

In welcher Weise die oben (S. 291) aufgezählten Stoffe, vorausgesetzt, dass sie den Glykogengehalt der Leber wirklich vermehren können, hierbei wirken, ist unmöglich zu sagen. Einige üben vielleicht eine hemmende Wirkung auf die Umsetzung des Glykogens in der Leber aus, während andere vielleicht als Glyk leichter verbrennlich das Glykogen vor der Verbrennung schützen. Einige regen vielleicht die Leberzellen zu einer lebhafteren Glykogenbildung an, während andere das Material liefern, aus dem das Glykogen gebildet wird, und also Glykogenbildner im eigentlichen Sinne des Wortes sind. Für die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Tierkörper ist gerade die Kenntnis dieser letztgenannten Stoffe von der allergrössten Bedeutung, und das Hauptinteresse knüpft sich hierbei an die Frage, ob und in welchem Umfange die zwei Hauptgruppen von Nährstoffen, die Eiweisskörper und die Kohlehydrate, Glykogenbildner sind.

Die grosse Bedeutung der Kohlehydrate für die Glykogenbildung hat zu der Ansicht geführt, dass das Glykogen in der Leber durch eine Synthese mit Wasseraustritt, also durch eine Anhydridbildung, aus dem Zucker entstehe (Luchsinger u. a.). Gegen diese Theorie (die Anhydridtheorie) ist jedoch eingewendet worden, dass sie weder die Entstehung des Glykogens aus so verschiedenen Stoffen wie Eiweiss, Kohlehydraten, Leim u. a. noch den Umstand erklärt, dass das Glykogen, unabhängig von den Eigenschaften der eingeführten Kohlehydrate, ob sie rechts- oder linksdrehend sind, stets dasselbe ist. Forscher waren deshalb auch früher der Ansicht, dass alles Glykogen aus Eiweiss entstehe und dass dieses dabei in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Anteil sich spalte, welch letzterer zu Glykogen werden sollte. Kohlehydrate sollten nach dieser Ansicht nur in der Weise wirksam sein, dass sie das Eiweiss und das aus ihm entstandene Glykogen sparten (Ersparnistheorie von Weiss, Wolffberg u. a.) 1).

Dieser Ansicht gegenüber haben indessen C. und E. Voit und ihre Schüler gezeigt, dass die Kohlehydrate "echte" Glykogenbildner sind. Aufnahme von grossen Kohlehydratmengen kann nämlich die im Körper aufgespeicherte Glykogenmenge bisweilen so gross werden, dass sie, unter der Annahme einer Glykogenbildung aus Eiweiss, lange nicht durch das in der gleichen Zeit zersetzte Eiweiss gedeckt werden kann, und in diesen Fällen muss man also eine Glykogenbildung aus dem Kohlehydrate annehmen. Solche echte bild Glykogenbildner sind nach CREMER wahrscheinlich nur die gärenden Zucker hydri der Sechskohlenstoffreihe, resp. deren Di- und Polysaccharide. Gegenwärtig hat

<sup>1)</sup> Vergl. hinsichtlich dieser zwei Theorien besonders WOLFFBERG, Zeitschrift für Biologie 16.

man jedenfalls nur Glukose, Lävulose, Galaktose (Weinland) 1) und vielleicht auch d-Mannose (Cremer) als echte Glykogenbildner zu bezeichnen. Andere Monosaccharide können nach Cremer zwar die Glykogenbildung in positivem Sinne beeinflussen, gehen aber nicht in Glykogen über und sind demnach nur Pseudoglykogenbildner.

Die Poly- und Disaccharide können erst nach vorausgegangener Spaltung

in die entsprechenden, gärenden Monosaccharide zur Glykogenbildung dienen. Dies gilt wenigstens von dem Rohrzucker und Milchzucker, welche vorerst im Darme invertiert werden müssen. Diese zwei Zuckerarten können deshalb auch nicht, wie die Glukose und Lävulose, nach subkutaner Einführung als Glykogenbildner dienen, sondern gehen fast vollständig in den Harn über (Dastre, Fr. Voit). Von der Maltose, welche durch ein im Blute vorhandenes Enzym invertiert werden kann, geht dagegen nur wenig in den Harn über (Dastre und Bourquelot u. a.), und sie kann, wie die Monosaccharide, selbst nach sub-

kutaner Injektion für die Glykogenbildung verwertet werden Fr. Vort)?).

Nachdem durch PAVY 8) als ersten die Glykoproteidnatur des Ovalbumins festgestellt worden und dann durch spätere Forscher sowohl aus dieser Proteinsubstanz wie aus einigen anderen die Abspaltung von Glukosamin gelungen war (vergl. Kap. 2), entstand die Frage, ob auch dieser Aminozucker der Glykogenbildung dienen könne. Die in dieser Richtung von Fabian, Fränkel, Offer 4), Cathcart und Bial ausgeführten Untersuchungen haben gezeigt, dass dem Organismus einverleibtes Glukosamin zum Teil unverändert mit dem Harne ausgeschieden wird und keinen Glykogenansatz bewirkt. Hieraus bestimmte Schlüsse über das Verhalten der nicht freien, sondern am Eiweissmoleküle gebundenen Kohlehydratgruppe im tierischen Stoffwechsel zu ziehen, dürfte jedoch nicht angängig sein.

Ob, und in diesem Falle in welchem Umfange, die Glykoproteide an der Zucker- resp. Glykogenbildung im Tierkörper teilnehmen, ist gegenwärtig auch nicht möglich zu sagen, denn wir wissen augenblicklich gar zu wenig über den Gehalt des Körpers an solchen Stoffen, und unsere Kenntnisse von den aus verschiedenen Proteinsubstanzen abspaltbaren Kohlehydratmengen sind ebenfalls zu dürftig.

Aus dem Gewichte der verschiedenen Organe und dem Verhältnisse des Organgewichtes zum Gesamtkörpergewichte, wie auch aus der qualitativen und quantitativen chemischen Zusammensetzung der verschiedenen Organe, so weit

- 1) E. Voit, Zeitschr. f. Biologie 25, S. 543 und C. Voit, ebenda 28. Vergl. ferner Kausch u. Socin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31; Weinland, Zeitschr. f. Biologie 40 u. 38; Cremer, ebenda 42 und Ergebnisse der Physiol. 1.
- 2) DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 8 1891; DASTRE u. BOURQUELOT, Compt. rend. 98; FRITZ VOIT, Verhandl. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1896 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58.
  - 3) The Physiology of the Carbohydrates, London 1894.
- 4) FABIAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; FRÄNKEL u. OFFER, Zentralbl. f. Physiol. 18; CATHCART, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89; BIAL, Berlin. klin. Wochenschr. 1905.

'erhalten er Disaccharide.

ykosamin und lykogenbildung.

Glykoproteide und lykogenbildung. dieselbe gegenwärtig bekannt ist, kann man für den Kohlehydratvorrat des Körpers (mit Ausschluss des Glykogens) Werte berechnen, die allerdings nicht exakt, sondern unzweifelhaft zu hoch und jedenfalls nicht zu niedrig sind. Solche, vom Verf. für Mensch und Hund ausgeführte Berechnungen haben ergeben, dass der in Nukleoproteiden, Glykoproteiden und anderen Substanzen, die weder Zucker noch Glykogen sind und der Kürze halber als Glukoside bezeichnet werden, vorhandene Kohlehydratvorrat des Körpers höchstens 5 g pro 1 kg Körpergewicht betragen kann.

Körpers

Rechnet man das Eiweiss zu denjenigen Stoffen, welche den Glykogengehalt des Körpers vermehren können, so frägt es sich demnächst, ob das Eiweiss nur indirekt als Pseudoglykogenbildner wirkt oder ob es ein echter Glykogenbildner ist, welcher als Material einer Glykogen- bezw. Zuckerbildung dienen kann. Diese Frage steht in so naher Beziehung zu der Zuckerbildung und Zuckerausscheidung in den verschiedenen Formen von Glykosurie, dass sie am passendsten erst unten, im Anschluss an die Diabetesfrage abgehandelt werden dürfte,

Eiweise und bildung.

Wie die Kohlehydrate im allgemeinen, so hat auch das Glykogen eine grosse Bedeutung für die Wärmebildung oder die Kraftentwickelung überhaupt im Tierkörper. Ebenso dürfte die Möglichkeit einer Fettbildung aus dem Glykogen nicht in Abrede zu stellen sein 1). Das Glykogen betrachtet man auch allgemein als einen in der Leber aufgespeicherten Reservenährstoff, der in den Leberzellen gebildet wird. Woher stammt nun aber das in anderen Organen, wie in den Muskeln des erwachsenen Tieres, vorkommende Glykogen? Wird das Muskelglykogen an Ort und Stelle gebildet oder wird es den Muskeln mit dem Blute zugeführt? Diese Fragen sind schwer zu beantworten und die von verschiedenen Forschern über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen haben zu widersprechenden Resultaten geführt. Auch die Versuche von Külz?), in denen er die Glykogenbildung an mit rohrzuckerhaltigem Blute künstlich Glykogens durchbluteten Muskeln studierte, führten zu keinem entscheidenden Resultate, machen aber eine Glykogenbildung aus Zucker in den Muskeln wahrscheinlich. Dass im Embryonalleben eine Glykogenbildung in den Muskeln vorkommt, ist dagegen unzweifelhaft.

Organen.

Wenn man in Erwägung zieht, dass in Blut und Lymphe ein diastatisches Enzym vorkommt, welches Glykogen in Zucker überführt, und ferner, dass das Glykogen in der Regel nicht in den Säften gelöst, sondern in den Formelementen eingelagert vorkommt, so dürfte es wahrscheinlich sein, dass das Glykogen nicht in dem Blute gelöst den Organen zugeführt wird, sondern vielmehr, insoferne als nicht die Leukozyten den Transport desselben besorgen, an Ort und Stelle aus dem Zucker entsteht 3). Die Glykogenbildung scheint nämlich eine allge-

<sup>1)</sup> Vergl. hierüber besonders NOEL-PATON, Journ. of Physiol. 19.

<sup>2)</sup> Vergl. MINKOWSKI u. LAVES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 27.

<sup>3)</sup> Vergl. DASTRE, Compt. rend. de Soc. biol. 47 S. 280 und KAUFMANN, ebenda S. 316.

meine Funktion der Zellen zu sein, wenn auch beim Erwachsenen die Leber rapping dasjenige zellenreiche Organ ist, dem in erster Linie infolge seiner anatomischen lykogens. Lage die Aufgabe zukommt, grössere Mengen von Zucker in Glykogen umzuwandeln.

Es fragt sich nun demnächst, ob man irgend einen Grund für die Annahme hat, dass das Leberglykogen in Zucker umgesetzt wird.

In einer toten Leber setzt sich, wie zuerst BERNARD und nach ihm mehrere Forscher gezeigt haben, das Glykogen allmählich in Zucker um. Diese Zuckerbildung wird, wie BERNARD vermutete und ARTHUS und HUBER, PAVY und neuerdings auch Pick und Bial 1) zeigten, durch ein diastatisches Enzym vermittelt, welches nach RÖHMANN und BORCHARDT<sup>2</sup>) mit einem diastatischen Enzym des Blutes identisch ist.

Diese postmortale Zuckerbildung führte BERNARD zu der Annahme von einer Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber auch im Leben. Als Umstände, welche einer solchen Ansicht das Wort reden, führte BERNARD folgende an: die Leber enthält unter physiologischen Verhältnissen stets etwas Zucker und das Lebervenenblut ist stets etwas reicher an Zucker als das Pfortaderblut. Die Richtigkeit dieser zwei Angaben ist indessen von mehreren Forschern bestritten worden. PAVY, RITTER, SCHIFF, EULENBURG, LUSSANA, ABELES u. a. leugneten das Vorkommen von Zucker in der Leber im Leben, nnd auch der grössere Gehalt des Lebervenenblutes an Zucker wurde von denselben und einigen anderen Forschern in Abrede gestellt 8).

Lbbau des

lykogens

Zucker ildung in er Leber.

> Man kann sagen, dass gegenwärtig hauptsächlich zwei Ansichten über den Abbau des Glykogens im lebenden Organismus einander gegenüberstehen: die Ansicht von Pavy, dass das Glykogen, ohne vorher in Zucker umgewandelt zu werden, direkt verbraucht wird, und die Bernardsche, von den meisten Forschern akzeptierte Ansicht, derzufolge das Glykogen durch Einwirkung diastatischer Enzyme erst in Zucker übergeführt werden soll. Forschern (DASTRE, NOEL-PATON, E. CAVAZZANI)<sup>4</sup>), welche ebenfalls einen Abbau des Glykogens durch Zuckerbildung annehmen, soll die letztere indessen nicht durch Enzyme, sondern durch eine besondere protoplasmatische Tätigkeit bewirkt werden.

> Die Lehre von einer physiologischen Zuckerbildung in der Leber hat in SEEGEN einen energischen Verteidiger erhalten. SEEGEN behauptet auf Grund zahlreicher Experimente, dass die Leber regelmässig Zucker in nicht unbedeutender Menge enthält. In der durch arterielles Blut überlebend erhaltenen

<sup>1)</sup> ARTHUS u. HUBER, Arch. de Physiol. (5) 4, S. 659; PAVY, Journ. of Physiol. 22 PICK, HOFMEISTERS Beitr. 8; BIAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

<sup>2)</sup> RÖHMANN, Verh. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1903, Breslau; BORCHARDT, PFLÜGERS Arch. 100.

<sup>3)</sup> Bezüglich der Literatur über Zuckerbildung in der Leber vergl. man BERNARD, Leyons sur le diabète, Deutsch von Posner. 1878. Sergen, Die Zuckerbildung im Tierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900. M. BIAL, PFLÜGERs Arch. 55, S. 434.

<sup>4)</sup> Bezüglich der Literatur vergl. man Pick, Hofmeisters Beiträge 8.

Leber des Hundes hat er ferner ein Ansteigen des Zuckergehaltes bis auf 3 p. c. beobachtet, und endlich hat er auch in einer sehr grossen Anzahl von Versuchen an Hunden gefunden, dass das Blut der Lebervenen stets mehr, sogar doppelt soviel Zucker wie das in die Leber einströmende Pfortaderblut enthält, suchungen. Gegen die Richtigkeit dieser letzten Behauptung sind namentlich Mosse und ZUNTZ 1) ins Feld gezogen, und als Hauptresultat sämtlicher diese Frage betreffenden Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass, wenn nur die Stase und andere störende Einflüsse vermieden werden, das Lebervenenblut, wenn überhaupt, nur wenig reicher an Zucker als das Pfortaderblut ist.

Wenn Seegen also für die Bernardsche Lehre von einer vitalen Zuckerbildung in der Leber energisch eintritt, so weicht er jedoch darin wesentlich von Bernard ab, dass er den gebildeten Zucker nicht aus Glykogen entstehen lässt. Nach Seegen soll nämlich der Zucker aus Eiweiss und Fett gebildet werden. Seine frühere Ansicht, dass dieses Eiweiss das Pepton sei, hatte SEEGEN Zuckerindessen später verlassen. Von Wichtigkeit für die Lehre von der Zucker- Pepton. bildung in der Leber ist es dagegen, dass, wie Seegen gefunden hat, in der Leber ausser dem Glykogen eine andere Substanz vorkommt, die beim Erhitzen mit verdünnter Säure Glukose gibt. Diese Substanz hat er (zusammen mit NEIMANN) in der Form eines stickstoffhaltigen Kohlehydrates isoliert. O. Simon<sup>2</sup>) hat auch neulich eine albumoseartige Substanz aus der Leber isoliert, welche selbst direkt reduzierte und beim Kochen mit Säure einen gärungsfähigen Zucker lieferte, der ein Osazon von dem Schmelzpunkte 190° gab.

Seegen glaubte auch, durch direkte Versuche mit überlebendem Leberbrei eine Zuckerbildung aus Fett beweisen zu können. Für die Richtigkeit seiner Ansicht sprechen allerdings einige Versuche von Weiss, während dagegen andere Zuckerbildung aus von MONTUORI, ARDERHALDEN und RONA und Hesse derselben widersprechen. von Montuori, Abderhalden und Rona und Hesse derselben widersprechen. HILDESHEIM und LEATHES 3) haben ausserdem Versuche mit Leberbrei ausgeführt, welche sogar umgekehrt auf eine Fettbildung aus Glykogen hindeuten.

Für eine vitale Zuckerbildung in der Leber spricht der Umstand, dass der Blutzucker, wenn man die Leber aus dem Kreislaufe mehr oder weniger vollständig ausschaltet, ziemlich rasch auf 1/2-1/8 seiner ursprünglichen Menge sinkt (Seegen, Bock und Hoffmann; Kaufmann; Tangl und Harley, Pavy). Bei Gänsen, denen die Lebern aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren, fand sich schon nach einigen Stunden kein Zucker im Blute mehr (MINKOWSKI). Nach Ausschaltung der Leber durch Abbindung sämtlicher zu dem Organe hin-

<sup>1)</sup> SEEGEN, Die Zuckerbildung etc. und Zentralbl. f. Physiol. 10, S. 497 u. 822; ZUNTZ, ebenda S. 561; Mosse, PFLÜGERS Arch. 63; BING, Skand. Arch. f. Physiolog. 9.

<sup>2)</sup> SEEGEN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903; SEEGEN u. NEIMANN, Wiener Sitz. Ber, 112 (1903); SIMON, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49.

<sup>3)</sup> Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; Montuori, Malys Jahresber. 26; Abder-HALDEN u. RONA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; HESSE, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1; HILDESHEIM u. LEATHES, Journ. of Physiol. 31.

luckerildung.

luckerldung in r Leber. und aus ihm abführenden Gefässe wird nach Schenk<sup>1</sup>) der Zuckergehalt des Blutes durch Blutentnahme nicht vermehrt, was sonst regelmässig geschieht. Wir werden unten auch einige Gifte und operative Eingriffe kennen lernen, die eine reichliche Zuckerausscheidung bewirken können, die aber eine solche nur in dem Falle hervorrufen, dass die Leber glykogenhaltig ist. Erinnert man sich endlich, dass nach RÖHMANN und BIAL sowohl das Blut wie die Lymphe ein diastatisches Enzym enthält, welches mit dem diastatischen Leberenzyme identisch zu sein scheint<sup>2</sup>), so sprechen also mehrere Gründe für die Ansicht BERNARDS, dass die postmortale Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber die Fortsetzung eines vitalen Vorganges sei.

An die nun abgehandelte Frage knüpft sich eine andere an, nämlich die, in welcher Beziehung die unter verschiedenen Verhältnissen, wie beim Diabetes mellitus, bei gewissen Vergiftungen, Läsionen des Nervensystemes usw. auftretende Zuckerausscheidung mit dem Harne zu dem Leberglykogen steht.

ykosurie und liabetes.

Es entspricht weder dem Plane noch dem Umfange dieses Buches, auf die verschiedenen Ansichten über Glykosurie und Diabetes hier des näheren Das Auftreten von Traubenzucker im Harne ist nämlich ein Symptom, welches bei verschiedenen Gelegenheiten wesentlich verschiedene Ursachen haben kann. Es können hier nur einige der wichtigeren Gesichtspunkte ganz kurz besprochen werden.

Das Blut enthält stets etwas Zucker, als Mittel 1,5 p. m., während der Harn höchstens Spuren von Zucker enthält. Wenn aber der Zuckergehalt des Blutes auf 3 p. m. oder darüber steigt, so geht Zucker in den Harn über. Die Nieren haben also bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, den Übergang des Blutzuckers in den Harn zu verhindern; und hieraus folgt also, dass eine Zuckerausscheidung durch den Harn ihre Ursache teils darin haben kann, dass die obige Fähigkeit der Nieren herabgesetzt, bezw. aufgehoben ist, und teils darin, dass der Zuckergehalt des Blutes abnorm vermehrt wird.

Das erste soll nach v. MERING und MINKOWSKI bei dem sogenannten

Harne.

Phlorhizindiabetes der Fall sein. v. MERING hat gefunden, dass bei Menschen und Tieren nach Verabreichung von dem Glukoside Phlorhizin eine starke Glykosurie auftritt. Der hierbei ausgeschiedene Zucker stammt nicht allein von dem Glukoside her. Er wird im Tierkörper gebildet und zwar, wie man recht hlorhizinallgemein annimmt, wenigstens bei anhaltendem Hungern aus den Proteinstoffen desselben. Bei dem Phlorhizindiabetes ist ferner nach Minkowski der Zuckergehalt des Blutes nicht vermehrt, sondern eher herabgesetzt, eine Angabe, deren Richtigkeit indessen von PAVY bestritten wurde. PAVY fand nämlich eine, allerdings nur geringfügige Erhöhung der Zuckermenge im Blute, ist aber wie v. MERING der Ansicht, dass der Phlorhizindiabetes ein Nierendiabetes ist. Für

<sup>1)</sup> SEEGEN, BOCK u. HOFFMANN, vergl. SEEGEN l. c.; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8; TANGL u. HARLEY, PFLÜGERS Arch. 61; PAVY, Journ. of Physiol. 29; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21; SCHENCK, PFLUGERS Arch. 57.

<sup>2)</sup> Vergl. Fussnote 2, S. 296.

eine solche Ansicht spricht auch, dass Nierenexstirpation bei Phlorhizinglykosurien keine Steigerung des Blutzuckers bewirkt und dass nach Injektion von Phlorhizin in die Nierenarterie der einen Seite der von der entsprechenden Niere ab-Phlorhizin in die Nierenarterie der einen Seite der von der entsprechenden Niere ab-Phlordian gesonderte Harn früher und stärker zuckerhaltig wird als der der anderen Niere (Zuntz). Besondere, von Pavy, Brodie und Siau¹) ausgeführte Versuche mit phlorhizinhaltigem Blut und überlebenden Nieren sprechen ebenfalls dafür, dass das Phlorhizin auf die Nieren wirkt. Während v. Mering eine durch das Phlorhizin erhöhte Durchlässigkeit der Nieren für den Zucker annimmt, ist Pavy dagegen der Ansicht, dass die Nieren unter dem Einflusse des Phlorhizins aus einer im Blute kreisenden Substanz, in erster Linie vielleicht aus einem Proteid mit locker gebundener Kohlehydratgruppe, Zucker abspalten.

Abgesehen von dem Phlorhizindiabetes, welcher, der gewöhnlichsten Annahme gemäss, von Veränderungen oder besonderen Vorgängen in den Nieren herzuleiten ist und bei welchem jedenfalls keine wesentliche Erhöhung der Zuckermenge im Blute vorkommt, rühren, so weit bekannt, alle andere Formen von Glykosurie oder Diabetes von einer Hyperglykämie her.

Eine Hyperglykämie kann aber ihrerseits auf verschiedene Weise zustande kommen. Sie kann also z. B. daher rühren, dass dem Körper von aussen mehr Zucker zugeführt wird, als er zu bewältigen vermag.

Die Fähigkeit des Tierkörpers, die verschiedenen Zuckerarten zu assimi-Alim lieren, ist selbstverständlich keine unbegrenzte. Wenn man auf einmal eine so grosse Menge Zucker in den Darmkanal einführt, dass man die sogen. Assimilationsgrenze (vergl. Kap. 9 über die Resorption) überschreitet, so geht der im Überschuss resorbierte Zucker in den Harn über. Man bezeichnet diese Form von Glykosurie als alimentäre<sup>2</sup>) und sie rührt daher, dass auf einmal mehr Zucker in das Blut hineinlangt, als die Leber und die anderen Organe bewältigen können.

Wie die Leber bei dieser gewissermassen physiologischen, alimentären Glukosurie all den ihr zugeführten Zucker nicht in Glykogen umzuwandeln vermag, so kann auch unter pathologischen Verhältnissen sogar bei einer mässigen, von einem Gesunden leicht zu bewältigenden Kohlehydratzufuhr (von z. B. 100 g Glukose), eine Glykosurie dadurch zustande kommen, dass die

<sup>1)</sup> Bezüglich der Literatur über Phlorhizindiabetes vergl. man; v. MERING, Zeitschr. f. klin. Med. 14 u. 16; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31; MORITZ u. PRAUSNITZ, Zeitschr. f. Biologie 27 u. 29; KÜLZ u. WRIGHT, ebenda 27, S. 181; CREMER u. RITTER, ebenda 28 u. 29; CONTEJEAN, Compt. rend. de Soc. biol. 48; Lusk, Zeitschr. f. Biologie 36 und 42; Levene, Journ. of Physiol. 17; Pavy, ebenda 20 u. mit Brodie u. Siau 29; Arthaga, Amer. Journ. of Physiol. 6; O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47; N. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; Stiles u. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. 10; CREMER, Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1 und die Monographien über Diabetes.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>) Über die alimentäre Glykosurie vergl. man MORITZ, Arch. f. klin. Med. 46, wo auch die frühere Literatur sich findet. B. ROSENBERG: Über das Vorkommen der alimentären Glykosurie etc., Inaug.-Dissert. Berlin 1897. VAN OONDT, Münch. med. Wochenschr. 1898; v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. 1901.

Assimilationsgrenze herabgesetzt ist. Dies ist unter anderem der Fall bei verschiedenen Zerebralaffektionen und gewissen chronischen Vergiftungen. Zu dieser Form von Glykosurie würde auch nach einigen die leichtere Form von Diabetes zu rechnen sein.

Man unterscheidet bekanntlich leichte und schwere Formen von Diabetes. In jenen enthält der Harn Zucker nur in dem Falle, dass Kohlehydrate in der Nahrung vorkommen; in diesen dagegen ist der Harn auch bei möglichst kohle-Leichte und hydratfreier Nahrung zuckerhaltig. Nach der Ansicht von mehreren Forschern soll nun die Leber in den leichteren Formen von Diabetes unfähig sein, die eingeführten Kohlehydratmengen in Glykogen umzuwandeln oder das letztere in normaler Weise zu verwerten, und die Leistungsfähigkeit der Leberzellen soll also in diesen Fällen herabgesetzt oder verändert sein.

> Eine Hyperglykämie, welche zu einer Glykosurie führt, kann auch dadurch zustande kommen, dass innerhalb des Tierkörpers eine übermässige Zuckerbildung auf Kosten des Glykogens oder anderer Stoffe stattfindet.

> Zu dieser Gruppe von Glykosurien gehört die Glykosurie nach dem sog. Zuckerstiche und wahrscheinlich auch diejenige Glykosurie, welche nach anderen Verletzungen des Nervensystemes auftritt. Hierher gehört, wie es scheint, auch die Glykosurie nach Vergiftungen mit Kohlenoxyd, Adrenalin, Curare, Strychnin, Morphin u. a. Als Material der Zuckerbildung dient hierbei in gewissen Fällen, wie z. B. nach dem Zuckerstiche, das Glykogen der Leber, was daraus hervorgeht, dass der genannte Eingriff keine Glykosurie hervorruft, wenn die Leber vorher in irgend einer Weise glykogenfrei gemacht worden ist. In anderen Fällen, wie bei der Vergiftung mit Kohlenoxyd, ist der Ursprung des Zuckers weniger klar. In dem letztgenannten Falle hat man eine Zuckerbildung aus Eiweiss angenommen, indem nämlich diese Glykosurie nur in dem Falle auftritt, dass dem vergifteten Tiere eine genügende Eiweissmenge zur Verfügung steht (STRAUB, ROSENSTEIN)1). Eiweisshunger bei gleichzeitiger reichlicher Kohlehydratzufuhr bringt diese Glykosurie zum Schwinden.

> Eine Hyperglykämie und Glykosurie kann aber endlich auch dadurch zu stande kommen, dass die Fähigkeit des Tierkörpers den Zucker zu verbrennen oder zu zerstören herabgesetzt ist. Auch in diesem Falle muss der Zucker im Blute sich anhäufen können, und durch einen solchen Vorgang erklärt man allgemein die Entstehung der schweren Formen des Diabetes mellitus.

> Die Unfähigkeit des Diabetikers, den Zucker zu zerstören oder zu verarbeiten, scheint indessen nicht an eine verminderte Oxydationsenergie der Zellen gebunden zu sein. Schultzen, Nencki und Sieber<sup>2</sup>) hatten schon gezeigt, dass

- 1) Vergl. Dock in Pflügers Arch. 5; Bock u. Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes, Berlin 1874; CL. BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, Vorlesungen 15 u. 16; T. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, S. 351 und folg.; STRAUB, Arch, f. exp., Path. u. Pharm. 88; ROSENSTEIN, ebenda 40; PFLUGER in seinem Archiv 96.
- 2) SCHULTZEN, Berl. klin, Wochenschr, 1872; NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26, S. 35; BAUMGARTEN, Ein Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Habilitationsschrift, Sonderabdruck aus Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 2, 1905.

Hyper-glykimie durch ver-Zuckerproduktion.

schwere Fälle von

Diabetes.

die Oxydationsprozesse im allgemeinen beim Diabetiker nicht daniederliegen, und dies ist neuerdings durch BAUMGARTEN weiter bestätigt worden. GARTEN hat nämlich in Versuchen mit mehreren Stoffen, welche durch ihre Aldehydnatur dem Zucker nahe stehen oder als Abbau- bezw. Oxydationsprodukte desselben aufzufassen sind, nämlich Glukuronsäure, d-Glukonsäure, d-Zuckersäure, Glukosamin, Schleimsäure u. a., gefunden, dass der Diabetiker diese Stoffe in demselben Masse wie ein Gesunder zersetzt oder verbrennt. zu bemerken, dass die zwei Zuckerarten Dextrose und Lävulose, welche beide etwa gleich leicht oxydiert werden, im Körper des Diabetikers verschieden sich verhalten. Die Lävulose wird nämlich nach Külz und anderen Forschern im Gegensatz zu der Dextrose zum grossen Teil im Organismus verwertet, und bei Tieren mit Pankreasdiabetes (vergl. unten) kann sie nach Minkowski 1) sogar eine Glykogenablagerung in der Leber bewirken. Die Verbrennung von Eiweiss und Fett geschieht wie bei Gesunden und das Fett wird zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Bei dem Diabetes ist es also die Fähigkeit der Zellen besonders den Traubenzucker zu verarbeiten, welche Not leidet, und es haben mehrere Forscher die Ursache hierzu darin gesucht, dass eine der Verbrennung vorangehende Spaltung der Glukose nicht zustande kommt.

Für eine Insuffizienz der Glukoseverbrennung in den Geweben beim Diabetes spricht auch das Verhalten des Respirationsquotienten, d. h. die Relation  $\frac{\mathrm{CO_2}}{\mathrm{O}}$ , in dieser Krankheit. Wie in einem folgenden Kapitel ausführlicher auseinandergesetzt werden soll, wird dieser Quotient grösser, in dem Masse grössere Kohlehydratmengen im Körper verbrannt werden, und er wird umgekehrt kleiner bei überwiegender Verbrennung von Eiweiss und Fett. Die Untersuchungen von Leo, Hanriot, Weintraud und Laves u. a. haben nun gezeigt, dass in schweren Fällen von Diabetes der im nüchternen Zustande niedrige Quotient quoti nicht, wie bei Gesunden, nach Genuss von Glukose ansteigt, was dagegen nach Verabreichung von der auch für Diabetiker verwertbaren Lävulose der Fall ist (WEINTRAUD und LAVES). Die Armut an Glykogen in den Organen und Geweben des Diabetikers spricht indessen dafür, dass nicht allein die Verbrennung der Glukose, sondern auch die Umwandlung derselben in Glykogen oder ihre Verwertung überhaupt herabgesetzt ist.

Es gibt indessen mehrere Forscher, welche beim Diabetes eine vermehrte Zuckerproduktion in der Leber annehmen, eine Annahme, für die sie in dem künstlich erzeugten Pankreasdiabetes eine Stütze zu finden glauben.

Die Untersuchungen von Minkowski und v. Mering, Dominicis und später auch von vielen anderen Forschern<sup>8</sup>) haben gezeigt, dass man bei mehreren

<sup>1)</sup> KULZ, Beiträge zur Pathol. u. Therap, des Diabet. mellit. Marburg 1874, 1; WEIN-TRAUD u. LAVES. Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; HAYCRAFT, ebenda; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31.

<sup>2)</sup> Vergl. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 3, Aufl. 1901.

<sup>3)</sup> Vergl. O. Minkowski, Untersuchungen über Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Leipzig, 1893; v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1901, wo man ein

ankreasliabetes. Tieren und besonders beim Hunde durch totale oder fast totale Pankreasexstirpation einen wahren Diabetes der schwersten Art hervorrufen kann, und wie beim Menschen in den schwersten Formen des Diabetes, so findet auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes eine reichliche Zuckerausscheidung auch bei vollständigem Ausschluss der Kohlehydrate aus der Nahrung statt.

Der künstliche Pankreasdiabetes kann übrigens wenigstens bei nicht totaler Exstirpation auch in anderer Beziehung das Bild des Diabetes beim Menschen zeigen; wie aber dieser Diabetes zustande kommt, darüber ist man nicht einig. Auch für den Pankreasdiabetes scheint man allgemein einen herabgesetzten Zuckerverbrauch anzunehmen; es gibt aber mehrere Forscher, welche einer anderen Meinung sind und auch diese Form von Diabetes nicht, wenigstens nicht hauptsächlich, durch eine herabgesetzte Verbrennung des Zuckers, sondern durch eine krankhaft vermehrte Zuckerbildung erklären. Man hat hierbei eine von der Pankreasdrüse ausgehende regulierende Wirkung auf die Zuckerbildung in der Leber angenommen, eine Wirkung, die aus noch unbekannten Gründen nach der Exstirpation der Drüse wegfallen sollte.

ankreasiabetes.

aus mehreren wichtigen Beobachtungen hervor. Pflüger hat auch gezeigt, dass besonders bei dem nach Sandmeyers Verfahren erzeugten Diabetes (partielle Exstirpation mit nachfolgendem Absterben der Drüsenreste in der Bauchhöhle, wobei die Tiere längere Zeit als nach der Totalexstirpation am Leben bleiben) die Leber nicht ihr Gewicht vermindert, trotzdem das Gesamtgewicht des Tieres stark abgenommen hat, während bei Inanition ohne Diabetes die Leber stärker als der übrige Körper an Gewicht abnimmt. Pflüger sieht hierin einen Beweis dafür, dass die Leber im Diabetes stark arbeitet und die wichtigste Bildungs-

stätte des diabetischen Zuckers darstellt.

Dass die Leber in naher Beziehung zu dem Pankreasdiabetes steht, geht

ber und ankreas.

Welcher Art die Einwirkung des Pankreas auf die Bildung oder den Abbau des Zuckers ist, weiss man nicht, und es stehen hier wesentlich zwei Ansichten einander gegenüber. Nach der einen ist die Wirkung nervöser Natur, nach der anderen handelt es sich um eine innere Sekretion besonderer Stoffe, welche in unbekannter Weise, vielleicht durch Einwirkung auf nervöse Zentren, die Zuckerbildung oder den Zuckerabbau regulieren. Die Annahme einer "inneren Sekretion" ist sehr allgemein akzeptiert worden und sie basiert wesentlich auf den Untersuchungen von Minkowski, Hédon, Lanceraux, Thiroloix u. a. 1) über die Wirkungen der subkutanen Transplantation der Drüse. Nach diesen Untersuchungen kann nämlich ein subkutan transplantiertes Drüsenstück die Funktion des Pankreas, dem Zuckerumsatze und der Zuckerausscheidung gegenüber, vollständig erfüllen, denn nach Entfernung des intraabdominalen

innere ekretion.

sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet. Hinsichtlich des Diabetes vergl. man übrigens: CL. Bernard, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, und: SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900 und PFLÜGER, Das Glykogen, 2. Aufl.

<sup>1)</sup> Vergl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31; HÉDON, Diabète pancréatique. Travaux de Physiologie (Laboratorie de Montpellier 1898) und die Werke über Diabetes.

Drüsenrestes werden die Tiere in diesem Falle nicht diabetisch. das subkutan eingeheilte Pankreasstück nachträglich entfernt, so tritt die Zuckerausscheidung sofort mit grosser Intensität auf. Gegen die volle Beweiskraft dieser Versuche hat indessen Pflüger wichtige Einwendungen erhoben.

Diese innere Sekretion des Pankreas hat man in neuerer Zeit in nahe Beziehung zu den sog. Langerhansschen Inseln bringen wollen; bisher ist man aber zu keinen entscheidenden Resultaten gelangt 1). Ebenso wenig weiss man, welcher Art die hierbei gebildete, wirksame Substanz ist.

Die von Lépine nachgewiesene glykolytische Fähigkeit des Blutes glaubte man einige Zeit von einem, im Pankreas gebildeten, glykolytischen Enzym herleiten zu können, und man suchte die Ursache des Pankreasdiabetes in einem Wegfallen dieser Enzymwirkung infolge der Exstirpation der Drüse. Glykolyse reicht aber, selbst wenn sie von dem Pankreas herrührte, offenbar nicht hin, um die Umsetzung der im Körper vorhandenen grossen Zuckermengen zu erklären, und für den Abbau des Zuckers hat man deshalb auch eine Gly- Glykol kolyse in den Organen und Geweben zu Hilfe genommen. Bezüglich dieser Glykolyse differieren indessen die Ansichten in einigen Punkten. Nach der einen Ansicht (Spitzer u. a.) soll bei der Glykolyse besondere Oxydasen wirksam sein, während nach einer anderen Ansicht (Stoklasa) die Glykolyse ein der Alkoholgärung analoger, durch besondere Gewebezymasen bedingter Vorgang sein soll (vergl. Kap. 1).

Eine andere wichtige Streitfrage ist die, in wie weit eine Glykolyse durch ein einzelnes Organ oder erst durch ein Zusammenwirken von Organen zustande kommen kann. COHNHEIM hat gefunden, dass man aus einem Gemenge von Pankreas und Muskel eine zellenfreie Flüssigkeit gewinnen kann, welche Traubenzucker zerstört, während das Pankreas allein nicht und die Muskeln nur in geringerem Grade eine solche Wirkung entfalten. Das Pankreas enthält nach ihm kein glykolytisches Enzym, sondern eine andere kochbeständige, in Wasser und Alkohol lösliche Substanz, welche vielleicht nach Art eines Ambozeptors ein in dem Muskelsafte vorhandenes, an und für sich unwirksames glykolytisches Proenzym aktivieren soll, während sie im Überschusse vorhanden die Glykolyse dagegen hemmt. Einer zum Teil ähnlichen Ansicht ist auch DE MEYER, mit Pankr dem Unterschiede jedoch, dass er den Ursprung der zu aktivierenden Substanz nicht im Muskel, sondern in den Leukozyten sucht. Lépine<sup>2</sup>) hat ebenfalls die Meinung ausgesprochen, dass das Pankreas nicht durch innere Sekretion direkt glykolytisch wirkt, sondern vielmehr die durch das Zellprotoplasma bewirkte Glykolyse begünstigt.

Die Angaben Cohnheims haben indessen von anderen Seiten nicht volle Bestätigung erfahren. Im Gegenteil haben mehrere Forscher, STOKLASA und

<sup>1)</sup> Vergl. DIAMARE u. KULIABKO, Zentralbl. f. Physiol. 18 u. DIAMARE ebenda 19; RENNIE ebenda 18; SAUERBECK, VIRCHOWS Arch. 177.

<sup>2)</sup> COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 42, 48 u. 47; DE MEYER, Arch. intern. de Physiol. 2, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 8.

Mitarbeiter, Feinschmidt, Arnheim und Rosenbaum und Braunstein<sup>1</sup>) eine glykolytische Wirksamkeit sowohl von Pankreas allein wie von Muskeln und anderen vereinzelten Organen (bei Ausschluss von Bakterien) nachweisen können. Zu diesen Organen gehört auch die Leber, in welcher man bemerkenswerterweise die glykolytisch wirksame Substanz in schweren Fällen von Diabetes vermisst hat. Die Angaben von Cohnheim haben dagegen insofern eine Bestätigung gefunden, als nach Arnheim und Rosenbaum und R. Hirsch das Pankreas die glykolytische Wirkung der Leber und der Muskeln zu erhöhen vermag. Auf der anderen Seite haben Claus und Embden eine aktivierende Wirkung des Pankreas auf Muskelsaft nicht konstatieren können, was nach Cohnheim wahrscheinlich daher rührt, dass diese Forscher zu grosse Pankreasmengen zugesetzt haben, wodurch die hemmende Wirkung sich geltend macht. Aus diesen widersprechenden Angaben lassen sich also keine sicheren Schlüsse bezüglich der Wirkungsweise des Pankreas bei dem Zuckerabbau oder der Zuckerbildung im Tierkörper ziehen.

Woher stammt nun der beim Diabetes ausgeschiedene Zucker? Rührt er ausschliesslich von den Kohlehydraten der Nahrung, bezw. von dem Kohlenhydratvorrate des Körpers her, oder hat der letztere die Fähigkeit, Zucker aus anderem Material zu erzeugen? Es ist das Verdienst Lüthles diese letztgenannte Frage endgültig entschieden zu haben. Er hat nämlich an pankreasdiabetischen Hunden Versuche ausgeführt, in welchen bei kohlehydratfreier Eiweissnahrung so grosse Zuckermengen ausgeschieden wurden, dass sie unmöglich aus dem Vorrate des Körpers an Glykogen und anderen, kohlehydrathaltigen Substanzen hergeleitet werden konnten. Ähnliche Versuche hat später auch Pflüger?) mitgeteilt, und die Fähigkeit des Tierkörpers, Zucker aus nicht kohlehydrathaltigem Material zu erzeugen, ist nunmehr definitiv bewiesen.

Wird nun dieser Zucker aus Eiweiss oder Fett oder aus beiden gebildet? Diese Frage hat man noch nicht entscheiden können und sie ist fortwährend Gegenstand streitiger Ansichten. Es ist nicht möglich, diese Frage erschöpfend oder eingehend in einem Lehrbuche zu behandeln, und es können nur einige der wichtigeren Beobachtungen und Gesichtspunkte hier ganz kurz besprochen werden.

Die grösste Zuckermenge, welche theoretisch aus Eiweiss gebildet werden könnte, ist 8 g Zucker auf je 1 g Eiweissstickstoff, wenn man nämlich die Annahme macht, dass aller Eiweisskohlenstoff mit Ausnahme desjenigen, welcher zur Bildung von Ammoniumkarbonat notwendig ist, zur Zuckerbildung verwendet wird. Man hat auch wiederholt in den verschiedenen Formen von

Neubildung von Zucker.

<sup>1)</sup> STOKLASA und Mitarbeiter, Zentralbl. f. Physiol. 17 und Ber. d. d. Chem. Gesellschaft 36 u. 38; Feinschmidt, Hofmeisters Beiträge 4; Hirsch, ebenda; Claus u. Embden, ebenda 6; Arnheim u. Rosenbaum, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40; Braunstein, Zeitschr. f. klin. Med. 51.

LÜTHJE, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79 und PFLÜGERS Arch. 106; PFLÜGER in seinem Archiv 108.

Diabetes die tatsächliche Relation zwischen Dextrose und Stickstoff im Harne, d. h. den Quotienten D: N bestimmt, und in einer grossen Anzahl von Fällen hat man ihn gleich 2,8 bis 3,8 gefunden. Er kann aber bedeutend schwanken, Der Harn und er ist in einigen Fällen sowohl niedriger als 1, wie höher als 8 gewesen. Aus diesem Quotienten hat man Schlüsse bezüglich sowohl der Menge des gebildeten Zuckers wie der Abstammung desselben gezogen; nach der Ansicht des Verfassers sind aber solche Schlüsse meistens höchst unsicher. Der mit dem Harne ausgeschiedene Zucker repräsentiert die Differenz zwischen der Gesamtmenge des im Körper produzierten und der Menge des in ihm verbrannten oder verwerteten Zuckers. Nur unter der Voraussetzung, dass der Körper keinen Zucker zerstören oder verwerten kann, ist der Harnzucker ein Mass der produzierten Zuckermenge; inwieweit diese Voraussetzung in den verschiedenen Diabetesformen zutrifft, ist aber nicht bekannt. Mehrere Beobachtungen sprechen iedoch dafür, dass ein in den verschiedenen Fällen von Diabetes wechselnder Teil des Zuckers verbrannt wird. Nur wenn der Quotient besonders hoch ist, könnte man, wenn die Beobachtungen sonst ganz einwandsfrei wären, auf eine Zuckerbildung aus Fett schliessen.

quotient D:N.

Als einen wichtigen Beweis für eine Zuckerbildung aus Eiweiss hat man die Fähigkeit des letzteren, die Zuckerausscheidung zu vermehren angeführt. In dieser Hinscht sind besonders diejenigen Versuche von Interesse, in welchen man diabetische Tiere hungern lässt, bis der Harn arm an Zucker oder sogar und Zuck zuckerfrei geworden ist, und dann durch Eiweissnahrung eine reichliche Zuckerausscheidung hervorruft. Will man in solchen Fällen nicht das Eiweiss, sondern das Fett als Material der Zuckerbildung ansehen, so muss man entweder eine zuckersparende Wirkung des Eiweisses oder eine durch dasselbe angeregte stärkere Zuckerbildung aus Fett annehmen.

Eine Ersparung in der Weise, dass das Eiweiss an Stelle des Zuckers oxydiert wird und ihn hierdurch vor der Verbrennung schützen würde, ist selbstverständlich nur unter der Voraussetzung möglich, dass der Körper wenigstens einen Teil des Zuckers verbrennen kann, denn sonst gäbe es nichts zu sparen und vor der Verbrennung zu schützen. Die Annahme einer solchen indirekten Wirkung des Eiweisses dürfte jedoch schwer mit der gang und gäbe Ansicht von der Unfähigkeit des Körpers den Zucker im Diabetes zu verbrennen zu vereinbaren sein. LUTHJE 1) hat unter anderen Versuchen auch einen mitgeteilt, in welchem ein pankreasdiabetischer Hund, dessen Anfangsgewicht vor dem Hungern 18 kg war, bei 19 tägigem Hungern mit dem Harne unter den 6 letzten Hungertagen als Mittel 10,4 g Zucker ausschied. Durch ausschliessliche Eiweissnahrung konnte die Zuckerausscheidung pro Tag als Maximum bis Eiweiss u zu 123,8 gesteigert werden und als Mittel betrug sie während der 10 Eiweisstage scheidur 97,5 g. Das Eiweiss hätte also als Mittel 87 g Zucker täglich vor der Verbrennung geschützt, was kaum wahrscheinlich ist; und wenn man dem diabetischen Tiere

<sup>1)</sup> Deutsch, Arch, f. klin. Med. 79.

eine so bedeutende zuckerverbrennende Fähigkeit zuerkennt, wird der Quotient D: N als Mass der gebildeten Zuckermenge jedenfalls wertlos.

Will man dagegen eine indirekte Wirkung des Eiweisses derart annehmen, dass das Eiweiss die Zuckerbildung aus Fett, vielleicht durch die gewiss höchst bedeutend gesteigerte Tätigkeit der Leber, angeregt hätte, so stösst man auf die grosse Schwierigkeit, dass das Eiweiss nach bekannten Gesetzen des Stoffwechsels Eiweiss und nicht den Fettumsatz steigert, sondern vermindert. Das Eiweiss verdrängt eine Zuckeraus-scheidung. entsprechende Menge Fett aus dem Stoffwechsel, und wenn nur das Fett die Quelle des Zuckers wäre, hätte man also in diesen Fällen eher eine verminderte als eine gesteigerte Zuckerausscheidung zu erwarten. Jedenfalls lässt sich die obige Wirkung des Eiweisses auf die Zuckerausscheidung viel leichter durch die Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss als aus Fett erklären.

Als einen anderen wichtigen Grund für die Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss hat man die Wirkung der Monoaminosäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel angeführt. Dass im Tierkörper Desamidierungen vorkommen, ist schon durch ältere Untersuchungen von Baumann und Blendermann bekannt. Weitere Beweise hierfür lieferten in neuerer Zeit Neuberg und Langstein durch Fütterungsversuche mit Alanin, wobei Milchsäure in reichlichen Mengen im Harne auftrat, und endlich hat LANG 1) gezeigt, dass verschiedene Organe bei antiseptischer Autolyse einer Desamidierung von Amiden und Aminosäuren säuren und fähig sind. Da aber aus Aminosäuren durch Desamidierung Oxyfettsäuren entstehen, nach dem Schema CH . NH2 + H2O = CH(OH) + NH3, war es von Interesse, die Wirkung der Aminosäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel zu prüfen. Mehrere der in dieser Absicht ausgeführten Untersuchungen, wie die von Langstein und Neuberg, R. Cohn und F. Kraus, machten allerdings eine Kohlehydratbildung unter dem Einflusse von Aminosäuren sehr wahrscheinlich; aber erst die Untersuchungen von Embden und Salomon und von Embden und Almagia 2) haben unzweideutig gezeigt, dass beim pankreaslosen Tiere Aminosäuren eine Neubildung von Kohlehydrat bewirken können. Ob die Aminosäuren hierbei nur indirekt wirksam sind, oder ob sie das Material, aus welchem der Zucker gebildet wird, darstellen, ist noch eine offene Frage. Im allgemeinen betrachtet man eine Zuckerbildung aus Eiweiss, mit Aminosäuren als Zwischenglieder, als sehr wahrscheinlich.

Wenn es um eine Zuckerbildung aus Fett sich handelt, muss man zwischen den zwei Komponenten des Neutralfettes, dem Glyzerin und den Fettsäuren unterscheiden. Eine Zuckerbildung aus Glyzerin dürfte man auf Grund der Untersuchungen von Cremer und besonders von Lüthje 3) als bewiesen an-

Aminohydratstoffwechsel

<sup>1)</sup> BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; BLENDERMANN, ebenda 6; NEUBERG u. LANGSTEIN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1903. Suppl.; LANG, HOFMEISTERS Beiträge 5.

<sup>2)</sup> LANGSTEIN U. NEUBERG I. C.; COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; F. KRAUS, Berlin, klin. Wochenschr. 1904; EMBDEN u. SALOMON, HOFMEISTERS Beiträge 5 u. 6, mit ALMAGIA ebenda 7.

<sup>2)</sup> CREMER, Sitzber, d. Ges. f. Morph. u. Physiol, München 1902. LÜTHJE, Deutsch. Arch, f. klin, Med. 80.

sehen können, und in dem folgenden handelt es sich also wesentlich um eine Zucker-Zuckerbildung aus dem anderen Komponenten, den Fettsäuren.

Glyzerin.

Eine Kohlehydratbildung aus Fett scheint im Pflanzenreiche vorzukommen, und da die chemischen Prozesse in der Tier- und Pflanzenwelt im Grunde dieselben sind, gewinnt die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett hierdurch an Wahrscheinlichkeit. Ein solcher Ursprung des Zuckers im Tierkörper wird Zucker ans auch von vielen Forschern, namentlich von Pflüger und mehreren französischen Forschern, unter denen besonders Chauveau und Kaufmann zu nennen sind, angenommen.

Wenn in einem Falle bei möglichst kohlehydratfreier Nahrung der Quotient D: N hoch, vor allem höher als 8 ist, wie auch wenn die ausgeschiedenen Zuckermengen so gross sind, dass sie nicht durch den berechneten Eiweiss- (und Kohlehydrat) Umsatz gedeckt werden können, hat man, wenn die Beobachtungen sonst einwandsfrei sind, eine Zuckerbildung aus Fett anzunehmen. Es sind nun mehrere solche Fälle von Diabetes bei Menschen (Rumpf, Rosenqvist, Mohr, v. Noorden u. a.) und auch bei Tieren (Hartogh und Schumm) ver- bildung aus öffentlicht worden 2); man kann aber diesen Versuchen keine volle Beweiskraft zuerkennen, wenn auch einige von ihnen die Zuckerbildung aus Fett wahrscheinlich machen. Es gibt ferner mehrere Verhältnisse, welche dafür sprechen, dass im Phlorhizindiabetes nach Schwund des Leberglykogens die in die Leber hineingewanderten Fettmengen als Material der Zuckerbildung dienen (PFLÜGER); als bindende Beweise können sie jedoch nicht gelten.

Ausgehend von dem Quotienten D: N, welchen er gleich 3,67 setzt, hat MAGNUS-LEVY die zur Verbrennung des Eiweisses, wenn aus ihm der Zucker gehildet wurde, erforderliche Sauerstoffmenge und die gebildete Kohlensäuremenge, d. h. also den Respirationsquotienten für diesen Fall, berechnet. Durch Vergleich des so erhaltenen Wertes mit dem bei Diabetikern tatsächlich beobachteten niedrigen Respirationsquotienten kommt er zu dem Schlusse, dass der Zucker aus Eiweiss entsteht. Pflüger3), welcher in anderer Weise rechnet, bildung und kommt zu einem ganz anderen Resultate und sieht in dem niedrigen Werte des Respirationsquotienten im Diabetes einen entscheidenden Beweis dafür, dass der quotient. Zucker nicht aus Eiweiss, sondern aus Fett gebildet wird. Da der Quotient D: N kein zuverlässiges Mass der gebildeten Zuckermenge ist, und da man die zu einer Zuckerbildung aus Eiweiss erforderliche Sauerstoffmenge gegenwärtig nicht sicher berechnen kann, lässt sich nach der Ansicht des Verfassers mittelst des Respirationsquotienten eine Zuckerbildung aus Fett ebensowenig wie eine aus Eiweiss sicher beweisen.

<sup>1)</sup> KAUFMANN, Arch. de Physiol (5) 8, we such Chauveau zitiert ist.

<sup>2)</sup> RUMPF, Berl. klin. Wochensch. 1899; ROSENQVIST, chenda; MOHB, chenda 1901; v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. Berlin 1901; Hartogh u. Schumm, Arch. I. exp. Path. u. Pharm, 45. Man vergl, auch die widersprechenden Arbeiten von O. LOEWI, ebenda 47 und LUSK, Zeitschr. f. Biologie 42.

<sup>3)</sup> MAGNUS-LEVY, Zeitschr, f. klin, Med, 56; PFLUGER in seinem Archiv 108.

Es gibt also keine exakten Beweise für eine Zuckerbildung aus Fett oder aus Eiweiss allein, dagegen kann man Wahrscheinlichkeitsbeweise für beides anführen. Es steht eigentlich auch nichts der Annahme im Wege, dass der Körper die Fähigkeit besitzt, Zucker sowohl aus Eiweiss wie aus Fett zu produzieren. Für die Frage, ob das Eiweiss ein direkter Glykogenbildner sei oder nicht, liefern aber die Beobachtungen über Zuckerbildung oder Kohlehydratstoffwechsel im Diabetes keine entscheidenden Anhaltspunkte.

## Die Galle und die Gallenbereitung.

Durch das Anlegen von Gallenfisteln, eine Operation, welche zuerst von Schwann im Jahre 1844 ausgeführt wurde und welche in der letzten Zeit besonders von Dastre und Pawlow 1) vervollkommnet worden ist, wird es möglich, die Absonderung der Galle zu studieren. Diese Absonderung geht kontinuierlich aber mit wechselnder Intensität vor sich. Sie findet unter einem sehr sonderung, geringen Drucke statt, weshalb auch ein anscheinend sehr geringfügiges Hindernis für den Abfluss der Galle - ein Schleimpfropf in dem Ausführungsgange oder die Absonderung einer reichlichen Menge dickflüssiger Galle - eine Stagnation und Resorption der Galle durch die Lymphgefässe (Resorptionsikterus) herbeiführen kann.

Die Menge der im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Galle lässt sich nunmehr bei Hunden genau bestimmen. Diese Menge scheint bei verschiedenen Individuen ungemein schwankend zu sein, und als Grenzwerte hat man bisher 2,9-36,4 g Galle pro Kilo Tier und 24 Stunden beobachtet?).

Die Angaben über die Grösse der Gallenabsonderung beim Menschen sind spärlich und unsicher. RANKE fand (nach einer nicht einwurfsfreien Bestimmungsmethode) eine Absonderung von 14 g Galle mit 0.44 g festen Stoffen pro Kilo und 24 Stunden. NOEL-PATON, MAYO-ROBSON, Verf., PFAFF und BALCH und Brand 3) haben Schwankungen von 514-1083 ccm pro 24 Stunden gefunden. Derartige Bestimmungen sind indessen von zweifelhaftem Wert, weil es aus der Zusammensetzung der aufgesammelten Galle in den meisten Fällen deutlich hervorgeht, dass es nicht um die Absonderung einer normalen Lebergalle sich gehandelt hat.

Die Größe der Gallenabsonderung ist übrigens, was besonders Stadel-MANN 4) hervorgehoben hat, selbst unter physiologischen Verhältnissen so grossen

Gallenab-

Grösse der Gallenab sonderung.

<sup>1)</sup> SCHWANN, Arch. f. Anat, u. Physiol, 1844; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 2; PAWLOW, Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1.

<sup>2)</sup> Hinsichtlich der Grösse der Gallenabsonderung bei Tieren vergl. man: HEIDENHAIN. Die Gallenabsonderung, in HERMANNS Handbuch der Physiologie 5, und STADELMANN, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen, Stuttgart 1891.

<sup>3)</sup> RANKE, Die Blutverteilung und der Tatigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871; NOEL-PATON, Rep. Lab. Roy. Coll. Phys. Edinb. 3; MAYO-ROBSON, Proc. Roy. Soc. 47; HAMMARSTEN, Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal (3) 16; PFAFF u. BALCH, Journ. of exp. Medic. 1897; BRAND, PFLUGERS Arch. 90.

<sup>4)</sup> STADELMANN, Der Ikterus etc., Stuttgart 1891.

Schwankungen unterworfen, dass das Studium derjenigen Umstände, welche dieselbe beeinflussen, sehr schwer und unsicher wird. Hieraus erklären sich wohl auch die oft ganz widersprechenden Angaben verschiedener Forscher.

Beim Hungern nimmt die Absonderung ab. Nach LUKJANOW und AL-BERTONI 1) sinkt hierbei die absolute Menge der festen Stoffe, während deren relative Menge ansteigt. Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Absonderung wieder an. Hinsichtlich des Zeitpunktes nach der Nahrungsaufnahme, in welchem das Maximum der Absonderung auftritt, gehen die Angaben sehr auseinander. rung Nach einer genauen Durchsicht und Zusammenstellung aller vorhandenen Angaben ist Heidenhain 3) indessen zu dem Schlusse gekommen, dass bei Hunden die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit zwei Maxima zeigt, das erste um die 3. bis 5., das zweite um die 13. bis 15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme. Nach BARBÉRA 3) ist der Zeitpunkt, wo das Maximum auftritt, auch von der Art der Nahrung abhängig. Bei Kohlehydratnahrung fällt es in der 2. bis 3., nach Eiweissnahrung in der 3. bis 4. und bei Fettnahrung in der 5. bis 7. Stunde nach der Verfütterung.

Nach älteren Angaben ruft unter den verschiedenen Nährstoffen vor allem das Eiweiss eine vermehrte Gallenabsonderung hervor, während die Kohlehydrate die Absonderung herabsetzen oder jedenfalls viel weniger als das Eiweiss anregen sollen. Dies stimmt auch gut mit den neueren Beobachtungen von BAR-BÉRA 3) überein. Hinsichtlich der Wirkung des Fettes sind die Angaben etwas divergierend. Während mehrere ältere Forscher keine Steigerung der Gallenabsonderung, sondern eher das Gegenteil nach Fütterung mit Fett beobachteten, hat BARBERA nach Fettfütterung eine unzweifelhafte Steigerung der Gallen-Nahrungssekretion, die grösser als nach Kohlehydratfütterung ist, konstatieren können. Nach einigen Forschern (Rosenberg) soll das Olivenöl ein besonders starkes Cholagogum sein, eine Angabe, welche andere Forscher (MANDELSTAMM, DOYON und Dufourt)4) indessen nicht bestätigen konnten.

Wirkung

Wie BARBÉRA gezeigt hat, besteht eine nahe Beziehung zwischen der Gallenabsonderung und der Menge des gebildeten Harnstoffes, indem eine Steigerung der ersteren mit einer Vermehrung des letzteren Hand in Hand geht, Die Galle ist dementsprechend nach ihm ein Produkt der Desassimilation, dessen Menge mit dem Grade, in welchem die Leber arbeitet, steigt und fällt.

Die Frage, ob es besondere medikamentöse Stoffe, sog. Cholagoga, gibt,

<sup>1)</sup> LURJANOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; ALBERTONI, Recherches aur la sécrétion biliaire, Turin 1893.

<sup>2)</sup> HERMANNS Handb. 5 und STADELMANN, Der Ikterus,

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 12 u. 16.

<sup>4)</sup> BARBÉRA, Bull. della scienz. med. di Bologna (7) 5; MALYS Jahresber, 24 und Zentralbl. f. Physiol, 12 u. 16; ROSENBERG, PFLÜGERS Arch. 46; MANDELSTAMM, Über den Einfluss einiger Arzneimittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, Dissert, Dorpat 1890; DOYON u. DUFOURT, Arch. de Physiol. (5) 9. Hinsichtlich der Einwirkung verschiedener Nährstoffe auf die Gallenabsonderung vergl. man übrigens Heldenhain l. c., Stadelmann, Der Ikterus und BARBERA I, c.

Cholagoga.

die eine spezifisch anregende Wirkung auf die Gallenabsonderung ausüben, ist auch sehr verschieden beantwortet worden. Es haben nämlich mehrere, besonders ältere Beobnchter eine vermehrte Gallenabsonderung nach dem Gebrauche von gewissen Arzneimitteln, wie Kalomel, Rhabarber, Jalappe, Terpentinöl, Olivenõl u. a. beobachtet, während andere, besonders neuere Forscher zu ganz entgegengesetzten Resultaten gelangt sind. Allem Anscheine nach rühren diese Widersprüche von den grossen Unregelmässigkeiten der normalen Sekretion her, die bei Versuchen mit Arzneimitteln leicht zu Täuschungen führen können.

Dagegen kann wohl nunmehr die Angabe Schiffs, dass die vom Darmkanale aus resorbierte Galle eine Steigerung der Gallenausscheidung bewirkt und demgemäss als ein Cholagogum wirkt, als eine durch die Untersuchung mehrerer Forscher 1) sicher festgestellte Tatsache angesehen werden. Das Natriumsalizylat dürfte vielleicht auch ein Cholagogum sein (STADELMANN, DOYON und DUFOURT).

Sluren und Gallenabsonderung.

Säuren, und in erster Linie unter normalen Verhältnissen die Salzsäure, scheinen ein physiologischer Reiz für die Gallenabsonderung zu sein. Nach FALLOISE und Fleig wirken die Säuren auf das Duodenum und den obersten Teil des Jejunums, und die Wirkung kommt durch eine Sekretinbildung wie bei der Einwirkung von Säuren auf die Pankreassaftabsonderung zustande (vergl. Kap. 9.) In analoger Weise soll nach FALLOISE 2) das Chloralhydrat, in das Duodenum eingeführt, durch ein besonderes "Chloralsekretin" die Gallenabsonderung anregen.

Die Galle ist ein Gemenge von dem Sekrete der Leberzellen und dem sog. Schleim, welcher von den Drüsen der Gallengänge und von der Schleimhaut der Gallenblase abgesondert wird. Das Sekret der Leber, welches regelmässig einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als die Blasengalle hat, ist dünnflüssig und klar, während die in der Blase angesammelte Galle, infolge einer Resorption von Wasser und der Beimengung von "Schleim", mehr zähe und dickflüssig und durch Beimengung von Zellen, Pigmentkalk und dergleichen trübe wird. Das spez, Gewicht der Blasengalle schwankt bedeutend, beim Lebergalle Menschen zwischen 1,01 und 1,04. Die Reaktion ist alkalisch auf Lackmus. Die Farbe ist bei verschiedenen Tieren wechselnd, goldgelb, gelbbraun, olivenbraun, braungrün, grasgrün oder blaugrün. Die Menschengalle, wie man sie von Hingerichteten unmittelbar nach dem Tode erhält, ist gewöhnlich goldgelb oder gelb mit einem Stich ins Braunliche. Es kommen jedoch auch Fälle vor, in welchen die frische Blasengalle des Menschen eine grüne Farbe hat. Die gewöhnliche Leichengalle hat eine wechselnde Farbe. Die Galle einiger Tiere hat einen eigentämlichen Geruch. So hat z. B. die Rindergalle, besonders beim

galle.

<sup>1)</sup> SCHIFF, PELÜGERS Arch. 3. Vergl. STADELMANN: Der Ikterus und die Dissertationen seiner Schüler, namentlich WINTELER: Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle, Inaug.-Diss. Dorpat 1892 und GERTNER: Experimentelle Beiträge zur Physiol. und Pathol, der Gallensekretion, Inaug.-Diss. Jurjew 1893. Ferner STADELMANN; Über den Kreislauf der Galle, Zeitschr. f, Biologie 34.

<sup>2)</sup> FALLOISE, Bull. Acad. Roy. de Belg. 1903. FLEIG ebenda 1903.

Erwärmen, einen Geruch nach Moschus. Der Geschmack der Galle ist ebenfalls bei verschiedenen Tieren ein verschiedener. Die Menschen- und Rindergallen schmecken bitter mit einem süsslichen Nachgeschmack. Die Galle von Schweinen und Kaninchen hat einen intensiven, rein bitteren Geschmack. Beim Physikali-Erhitzen zum Sieden gerinnt die Galle nicht. Die Rindergalle enthält nur schaften der Spuren von echtem Muzin, und ihre schleimige Beschaffenheit rührt nach PAIJKULL hauptsächlich von einem muzinähnlichen Nukleoalbumin her. Ähnlich verhalten sich auch die Gallen mehrerer, vom Verf. untersuchten Tiere. In der Menschengalle hat Verf. 1) dagegen echtes Muzin gefunden. Allem Anscheine nach stammt dieses Muzin aus den Gallengängen, denn einerseits fand Verf. es in der aus dem Ductus hepaticus ausfliessenden Galle und andererseits sondert die Gallenblasenschleimhaut nach Wahlgren?) auch beim Menschen kein Muzin, sondern ein muzinähnliches Nukleoalbumin ab.

Als spezifische Bestandteile enthält die Galle: Gallensäuren, an Alkalien gebunden, und Gallenfarbstoffe und im übrigen wechselnde Mengen Lezithin und Phosphatide, Cholesterin, Seifen, Neutralfette, Harnstoff, Atherschwefelsäure, Spuren von gepaarten Glukuronsäuren, Mineralstoffe, hauptsächlich Chloride, und daneben Phosphate von Kalzium, Magnesium Spuren von Kupfer kommen auch vor.

Gallenbestandteile.

Gallensaure Alkalien. Die bisher am besten studierten Gallensäuren können auf zwei Gruppen, die Glykochol- und die Taurocholsäuregruppe, verteilt werden. Wie Verf. 3) gefunden hat, kommt indessen bei Haifischen auch eine werden. Wie Veri.") gerunden nas, kommitte Gruppe von Gallensäuren vor, die reich an Schwefel sind und wie die Hauptgrappen von
Gallensäuren vor, die reich an Schwefel sind und wie die Hauptgrappen von
Gallensäuren von Gallensäuren von Alle Gallen-Ätherschwefelsäuren beim Sieden mit Salzsäure Schwefelsäure abspalten. Alle Glykocholsäuren sind stickstoffhaltig, aber schwefelfrei und können unter Wasseraufnahme in Glykokoll und eine stickstofffreie Säure, eine Cholalsäure, gespalten werden. Alle Taurocholsäuren enthalten Stickstoff und Schwefel und werden unter Wasseraufnahme in schwefelhaltiges Taurin und eine Cholalsäure gespalten. Dass es verschiedene Glykochol- und Taurocholsäuren gibt, liegt also daran, dass es mehrere Cholalsäuren gibt,

sauren.

Die bei Haifischen gefundene gepaarte Gallensäure, vom Verf. Scymnolschvefelsäure genannt, liefert als nächste Spaltungsprodukte Schwefelsäure und eine stickstofffreie Substanz Scymnol-Scymnol (C27H46O5), welche die für Cholalsäure charakteristischen Farbenreaktionen gibt.

Die verschiedenen Gallensäuren kommen in der Galle als Alkalisalze, und zwar, entgegen älteren Angaben auch bei Seefischen (Zanetti)4), überwiegend als Natriumverbindungen vor. In der Galle einiger Tiere findet sich fast nur Glykocholsäure, in der anderer nur Taurocholsäure und bei anderen Tieren ein Gemenge von beiden (vergl, unten).

<sup>1)</sup> PAIJKULL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12; HAMMARSTEN, l. c. Nova Act. (3) 16 und Ergebnisse der Physiol. 4.

<sup>2)</sup> MALYS Jahresber, 32.

<sup>3)</sup> HAMMARSTEN, Zeitschr. f. Physiol. Chem. 24.

<sup>4)</sup> Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, Bd. I, S. 180.

Sämtliche gallensaure Alkalien sind löslich in Wasser und Alkohol aber unlöslich in Äther. Ihre Lösung in Alkohol wird deshalb von Äther gefällt, und diese Fällung ist bei hinreichend vorsichtiger Arbeit für fast alle bisher untersuchte Gallen in Rosetten oder Ballen von feinen Nadeln oder 4—Gseitigen Prismen kristallisiert erhalten worden (Plattners kristallisierte Galle). Auch die frische Menschengalle kristallisiert leicht. Die Gallensäuren und deren Salze sind optisch aktiv und rechtsdrehend. Zu Neutralsalzen verhalten sich die Salze der verschiedenen Gallensäuren etwas verschieden. Die Alkalisalze der gewöhnlichsten, am besten studierten Gallensäuren aus Menschen-, Rind- und Hundegalle werden aber nach Tengström¹) von Ammonium- und Magnesiumsulfat wie auch, in reinem Zustande, von Natriumnitrat und Chlornatrium (bis zur Sättigung eingetragen) gefällt. Kalium- und Natriumsulfat fällen sie dagegen nicht. Aus der Galle direkt können die gallensauren Alkalien infolge der Anwesenheit von fällungshemmenden Stoffen, unter anderen Ölseife, nicht direkt mit NaCl ausgesalzen werden.

Fluoreszonsprobe.

Kristalli-

Verhalten

salzen.

Von konzentrierter Schwefelsäure werden die Gallensäuren bei Zimmertemperatur zu einer rotgelben, prachtvoll in grün fluoreszierenden Flüssigkeit gelöst. Hierbei findet nach Pregl eine Oxydation unter Reduktion der Schwefelsäure zu Schwefeldioxid statt. Die fluoreszierende Substanz hat Pregl. Dehydrocholan genannt (vergl. unten). Bei vorsichtigem Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure und ein wenig Rohrzucker geben die Gallensäuren eine prachtvoll kirschrote oder rotviolette Flüssigkeit. Auf diesem Verhalten gründet sich die Pettenkofersche Reaktion auf Gallensäuren.

Die Pettenkofersche Gallensäureprobe führt man in folgender Weise aus. In einer kleinen Porzellanschale löst man eine ganz kleine Menge Galle in Substanz direkt in wenig konzentrierter Schwefelsäure und erwärmt, oder man mischt ein wenig der gallensäurehaltigen Flüssigkeit mit konzentrierter Schwefelsäure unter besonderem Achtgeben darauf, dass in beiden Fällen die Temperatur nicht höher als  $+60-70^{\circ}$  C steigt. Dann setzt man unter Umrühren vorsichtig mit einem Glasstabe eine  $10^{\circ}$  ige Rohrzuckerlösung tropfenweise zu. Bei Gegenwart von Galle erhält man nun eine prachtvoll rote Flüssigkeit, deren Farbe bei Zimmertemperatur nicht verschwindet, sondern gewöhnlich im Laufe eines Tages mehr blau-violett wird. Die rote Flüssigkeit zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen, den einen bei F und den anderen zwischen D und E, neben E.

Diese ausserordentlich empfindliche Reaktion missglückt jedoch, wenn man zu stark erwärmt oder eine nicht passende Menge — besonders zu viel — Zucker zusetzt. In dem letztgenannten Falle verkohlt der Zucker leicht und die Probe wird missfarbig, braun oder schwarzbraun. Wenn die Schwefelsäure schweflige Säure oder die niedrigen Oxydationsstufen des Stickstoffes enthält, missglückt die Reaktion leicht. Mehrere andere Stoffe als die Gallensäuren, wie

Die Pettenkofersche Gallen-

saureproba.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 41.

<sup>1)</sup> Ebenda 45.

Eiweiss, Ölsäure, Amylalkohol, Morphin u. a., können eine ähnliche Reaktion geben, und man darf daher in zweifelhaften Fällen die spektroskopische Untersuchung der roten Lösung nicht unterlassen,

Die Pettenkofersche Gallensäureprobe beruht wesentlich darauf, dass aus dem Zucker durch die Schwefelsäure Furfurol gebildet wird, und dieser Stoff kann deshalb statt des Zuckers zu der Probe benutzt werden (MYLJUS). Nach Mylius und v. Udranszky 1) wendet man am besten eine Furfurollösung von 1 p. m. an. Man löst die Galle in Alkohol, welcher jedoch erst mit Tierkohle von Verunreinigungen befreit werden muss. Zu je 1 ccm der alkoholischen Gallenlösung in einem Reagenzgläschen setzt man 1 Tropfen Furfurollösung und 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und kühlt dann wenn nötig ab, damit die Probe sich nicht zu sehr erwärme. In dieser Weise ausgeführt, soll die Reaktion noch 1/20-1/30 mg Cholsäure anzeigen (v. Udranszky). Auch andere Modifikationen der Pettenkofenschen Probe sind vorgeschlagen worden.

Glykocholsäure. Die Zusammensetzung der in der Menschen- und Rindergalle vorkommenden, am meisten studierten Glykocholsäure wird durch die Formel C26H43NO6 ausgedrückt. In der Galle der Fleischfresser fehlt die Glykochol-Glykocholsäure ganz oder fast ganz. Beim Sieden mit Säuren oder Alkalien wird die Glykocholsäure, der Hippursäure analog, in Cholsäure und Glykokoll zerlegt.

Durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Cholsäureäthylester haben BONDI und MÜLLER?) erst Cholsäurehydrazid, dann durch Einwirkung von salpetriger Säure aus ihm Cholsäureazid, C28H29O3CO.N3, und endlich aus dem letzteren in alkalischer Lösung mit Glykokoll unter Abspaltung von Stickstoffalkali Glykocholsäure synthetisch dargestellt,

Glykochol-

Die Glykocholsäure kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln oder Prismen. Sie löst sich schwer in Wasser (in etwa 300 Teilen kalten und 120 Teilen siedenden Wassers) und wird daher leicht durch Zusatz von einer verdünnten Mineralsäure zu der Lösung des Alkalisalzes in Wasser ausgefällt. Sie löst sich leicht in starkem Alkohol, aber sehr schwer in Äther. Die Lösungen haben einen bitteren, gleichzeitig süsslichen Geschmack. Die Säure schmilzt bei 138 bis 140° (Medvedew) 3). Die Salze der Alkalien und alkalischen Erden sind in Alkohol und Wasser löslich.

schaften und Verhalten.

Die Lösung der Alkalisalze in Wasser kann durch NaCl, nicht aber durch KCl, ausgesalzen werden. Die Salze der schweren Metalle sind meistens unlöslich oder schwer löslich in Wasser. Die Lösung des Alkalisalzes in Wasser wird von Bleizucker, Kupferoxyd- und Ferrisalzen und Silbernitrat gefällt.

Glykocholeinsäure ist eine zweite, zuerst von Wahlgren 1) aus Rinder-

<sup>1)</sup> MYLIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11; UDRANSZKY, ebenda 12.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 47.

<sup>3)</sup> Zentralbl, f. Physiol, 14.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 36.

leinsäure.

galle isolierte Glykocholsäure von der Formel C26H43NO5 oder C27H45NO5. Diese Säure, welche bei hydrolytischer Spaltung Glykokoll und Choleinsäure liefert, ist ausser in der Rindergalle auch in Menschengalle und in der Galle des Moschusochsen nachgewiesen worden (HAMMARSTEN) 1).

Die Glykocholeinsäure kann wie die Glykocholsäure in Büscheln von feinen Nadeln kristallisieren, wird aber oft in kürzeren dicken Prismen erhalten. Sie ist viel schwerlöslicher in Wasser, auch in siedendem, als die Glykocholsäure und schmilzt bei 175-176°C. Die Alkalisalze sind löslich in Wasser, haben einen fast rein bitteren Geschmack und werden von Neutralsalzen (NaCl) leichter als die Glykocholate gefällt. Die Lösungen der Alkalisalze werden nicht nur von Salzen der schweren Metalle, sondern auch von Baryum-, Kalzium- und Magnesiumsalzen gefällt.

Eigen-schaften.

Die Reindarstellung der Glykocholsäuren kann auf verschiedene Weise geschehen. Man kann also z. B. die mit Alkohol von sog. Schleim befreite Galle, nach Verdunstung des Alkohols, mit Bleizuckerlösung fällen. Den Niederschlag zersetzt man dann mit Sodalösung in der Wärme, verdunstet zur Trockne und extrahiert den Rückstand mit Alkohol, welcher die Alkaliglykocholate löst. Von der filtrierten Lösung wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt, mit Ather im Überschuss versetzt und die Glykocholsäure durch Zusatz einer verdünnten Mineralsäure aus der Lösung gefällt. Das durch sorgfältiges Auswaschen mit Wasser vollständig von Mineralsäure befreite Gemenge der zwei Glykocholsäuren wird mit Wasser ausgekocht, wobei die Glykocholsäure gelöst wird und aus dem Filtrate beim Erkalten auskristallisiert. Die Glykocholeinsäure bleibt neben umgewandelter Glykocholsäuren, cholsäure (Paraglykocholsäure) ungelöst zurück und kann durch Überführung in das schwerlösliche Baryumsalz gereinigt werden. Wenn man auf die Reindarstellung der Glykocholeinsäure verzichtet und nur reine Glykocholsäure gewinnen will, kann das Entfärben mit Tierkohle überflüssig sein. Ist die Galle reich an Glykocholsäure, so kann man sogar nach dem Verfahren von HÜFNER 2) die schleimfreie Galle einfach mit Äther und Salzsäure versetzen, wobei die Glykocholsäure reichlich kristallisiert. Bezüglich der näheren Details und anderer Darstellungsmethoden wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Darstellung

Hyoglykocholsäure, C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>51</sub>, hat man die kristallisierende Glykocholsäure der Schweinegalle genannt. Sie ist schr schwerlöslich in Wasser. Die Alkalisalze, deren Lösungen einen intensiv bitteren Geschmack ohne süsslichen Nebengeschmack haben, werden von CaCly, BaCl<sub>2</sub> und MgCl<sub>2</sub> gefällt und können von Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, in hinreichender Menge zugesetzt, wie eine Seife ausgesalzen werden. Durch Ausfällung mit NaCl in solcher Menge, dass der Niederschlag beim Erwärmen sich wieder löst, kann man beim Erkalten das Alkalisalz in makro-skopischen Kristallen erhalten (Verf.<sup>3</sup>). Neben dieser Säure kommt in der Schweinegalle noch eine zweite Glykocholsäure vor (Jolin\*).

Das Glykocholat in der Galle der Nager wird anch von den obengenannten Erdsalzen gefüllt, kann aber, wie das entsprechende Salz der Menschen- oder Rindergalle, durch Sättigung mit einem Neutralsalz nicht direkt aus der Galle ausgeschieden werden. Guanogallensäure ist eine der Glykocholsäuregruppe vielleicht angehörige, in Peruguano gefundene, nicht näher untersuchte Säure.

Taurocholsäure. Die in der Galle von Menschen, Fleischfressern, Rindern und einigen anderen Pflanzenfressern, wie Schafen und Ziegen, vorkom-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.

<sup>2)</sup> Journ. f. prakt, Chem. 1874.

<sup>3)</sup> Nicht veröffentlichte Untersuchung.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 12 u. 13.

mende Taurocholsäure hat die Zusammensetzung C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>NSO<sub>7</sub>. Beim Sieden Taurocholsäure mit Säuren und Alkalien spaltet sie sich in Cholsäure und Taurin. Die Taurocholsäure ist von Bondi und Müller nach demselben Prinzipe wie die Glykocholsäure synthetisch dargestellt worden,

Die Taurocholsäure kann nach dem vom Verf. 1) angegebenen Verfahren leicht in Gruppen von feinen Nadeln oder bei langsamer Kristallisation in schönen Primen erhalten werden. Die Kristalle sind luftbeständig, zersetzen sich aber bei über 100° C. Sie sind löslich in Alkohol, aber unlöslich in Äther, Benzol und Azeton. In Wasser ist die Säure sehr leicht löslich und die Lösung hat einen überwiegend süssen, nur wenig bitteren Geschmack. Die Säure kann ihrerseits auch die schwer lösliche Glykocholsäure in Lösung halten. Dies ist der Grund, warum ein Gemenge von Glykocholat mit einer genügenden Menge von Taurocholat, wie es oft in der Rindergalle vorkommt, nicht von einer verdünnten Säure gefällt wird. Die Salze der Taurocholsäure sind im allgemeinen leicht löslich in Wasser und die Lösungen der Alkalisalze werden nicht von Kupfersulfat, Silbernitrat oder Bleizucker gefällt. Bleiessig erzeugt dagegen einen in siedendem Alkohol löslichen Niederschlag. Das Alkalisalz wird aus wässeriger Lösung nicht nur von denselben Neutralsalzen wie das Glykocholat, sondern ausserdem auch von Chlorkalium, Natrium- und Kaliumazetat gefällt.

halten.

Die Darstellung der Taurocholsäure geschieht am einfachsten aus einer glykocholsäurefreien oder an dieser Säure sehr armen Galle, wie Fisch- oder Hundegalle. Aus Rindergalle werden erst die Glykocholsäuren durch Fällung mit Alaun und darauffolgende wiederholte Fällung des Filtrates mit Eisenchlorid Darstellung. (nach Tengström) fast vollständig ausgefällt. Aus dem letzten Filtrate wird das Taurocholat durch Sättigung mit NaCl ausgeschieden, gepresst, durch Auflösung in Alkohol von NaCl befreit und dann, als Pulver oder in wenig Alkohol gelöst, mit salzsäurehaltigem Alkohol zerlegt. Aus dem Filtrate wird die Säure mit Äther gefällt. Durch Auflösen in wasserhaltigem Alkohol und vorsichtigen Zusatz von Äther kann die Säure wiederholt umkristalliert werden.

Taurocholeinsäure ist eine zweite, vom Verf. in der Hundegalle nachgewiesene und von Gullbring<sup>2</sup>) aus Rindergalle isolierte Taurocholsäure von der Formel C26H45NSO6 oder C27H47NSO6. Die Säure ist bisher nur amorph erhalten worden. Sie ist leicht löslich in Wasser mit widerlich bitterem Geschmack. Sie ist auch leicht löslich in Alkohol, aber unlöslich in Äther, Azeton, Chloroform und Benzol. Das in Wasser lösliche Alkalisalz kann durch NaCl als eine honigähnliche Masse ausgesalzen werden. Die Lösung des Salzes wird von Eisenchlorid gefällt. Die Spaltungsprodukte sind Taurin und Choleinsäure.

Taurosaure.

Zur Darstellung der Taurocholeinsäure benützt man am besten Hundegalle, die man mit Eisenchlorid fällt. Der Niederschlag enthält diese Säure, während man das Filtrat durch Sättigung mit NaCl wie oben auf Taurocholsäure verarbeiten kann. Die Eisenfällung wird durch Soda in das Alkalisalz übergeführt, dieses mit säurehaltigem Alkohol zerlegt und mit Äther gefällt. Die

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.

<sup>2)</sup> HAMMARSTEN, Zeitschr, f. physiol, Chem. 43; GULLBEING, ebenda 45.

amorph sich ausscheidende Säure wird durch Umfällen mit Ather aus Alkohol Darstellung gereinigt. Bei Darstellung von Taurocholsäure aus Rindergalle bleibt die in Alkohol-Äther etwas leichtlöslichere Taurocholeinsäure bei passendem Ätherzusatz grösstenteils in dem Alkohol-Äther zurück. Diese Rohsäure wird als Alkalisalz durch Fällung mit Eisenchlorid von Taurocholsäure befreit, wieder in Alkalisalz übergeführt, mit saurem Alkohol zerlegt, mit Äther gefällt und gereinigt (GULLBRING).

Chenotaurocholsäure hat man eine in der Gansegalle als die wesentlichste Gallensäure derselben vorkommende Säure von der Formel C29 H49 NSO6 genannt. Diese, wenig studierte Säure ist amorph, löslich in Wasser und Alkohol.

Die Taurocholsäuren sind zum Unterschied von den Glykocholsäuren im allgemeinen leicht löslich in Wasser. In der Galle des Walrosses kommt indessen eine verhältnismässig schwerlösliche, leicht kristallisierende Taurocholsäure Taurocholvor, die wie eine Glykocholsäure aus der Lösung des Alkalisalzes in Wasser durch Zusatz einer Mineralsäure ausgefällt werden kann (HAMMARSTEN) 1).

Wie oben mehrmals gesagt worden, spalten sich die zwei Gallensäuren beim Sieden mit Säuren oder Alkalien in stickstofffreie Cholalsäuren und Glykokoll, bezw. Taurin. Unter den verschiedenen Cholalsäuren ist die am eingehendsten untersuchte die folgende.

Cholsäure. Die gewöhnliche, als Zersetzungsprodukt der Menschen- und Rindergalle erhaltene Cholalsäure, welche in dem Darminhalte regelmässig und bisweilen auch im Harne bei Ikterus vorkommt, hat nach STRECKER und den

meisten neueren Forschern die Zusammensetzung  $C_{24}H_{40}O_5=C_{20}H_{31}$  (CH . (OH) COOH

Nach Myllus<sup>2</sup>) ist die Cholsäure eine einbasische Alkoholsäure mit einer sekundären und zwei primären Alkoholgruppen. Durch Darstellung des Cholamins, C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>.NH<sub>9</sub> aus dem oben (S. 313) erwähnten Cholsäureazids, mit Cholsäureurethan als Zwischenstufe, hat Currius 3) gezeigt, dass die Karboxylgruppe nicht unmittelbar mit der Gruppe CH (OH) verbunden, sondern an den Hauptkern ohne benachbarte sekundäre Alkoholgruppe gebunden ist. Bei Oxydation der Cholsaure wird zuerst Dehydrocholsaure (Hammarsten), C24H34O5, gebildet. Bei weiterer Oxydation entsteht Biliansäure (CLEVE), C24H34O8, oder richtiger, nach Lassar-Conn und Pregl, ein Gemenge von Bilian- und Isobilian säure. Bei der Oxydation der Biliansäure entsteht darauf Ciliansäure (Lassar-Cohn), deren Formel nach Pregl C20 H28 O8 ist. Als Produkt einer weitgehenden Oxydation hat man auch die noch nicht näher studierte Cholesterinsäure erhalten, wogegen die Behauptung Sénkowskis, dass als Oxydationsprodukt auch Phtalsaure entsteht, als unrichtig sich erwiesen hat (Bulnheim, Pregl. 4). Durch

Derivate der Cholsäure.

saure.

<sup>1)</sup> Nicht veröffentlichte Untersuchung.

<sup>2)</sup> Die Untersuchungen von STRECKER über die Gallensäuren finden sich in Annal, d. Chem, u. Pharm. 65, 67 u. 70; MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 19.

<sup>4)</sup> HAMMARSTEN, ebenda 14; CLEVE, Bull. Soc. chim. 35; LASSAR-COHN, Ber. d. d. chem, Gesellsch, 32; PREGI, Wien, Sitz.-Ber, Bd. 111, Math. Naturw, Kl. 1902; SENKOWSKI, Monatshefte f. Chem. 17; BULNHEIM, Zeitschr. f. physiol, Chem. 25, wo man auch die Literatur über Cholesterinsäure findet.

Reduktion (bei der Fäulnis) soll nach Myllus aus der Cholsäure die Desoxycholsäure, C24H40O4, entstehen können. Durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor erhielt PREGL ein Produkt, welches er als eine Monokarbonsäure

CH<sub>2</sub>
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> betrachtet. Sénkowski 1) hat durch Reduktion

das Anhydrid einer Säure von der Formel C24H40O2, die er Cholylsäure nennt, erhalten.

Wie oben erwähnt erhielt PREGL<sup>2</sup>) durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure eine von ihm Dehydrocholon genannte, fluoreszierende Substanz, die unter Austritt von Wasserstoff durch Oxydation entsteht. Die wahrscheinliche Formel dürfte C24 H38O sein. Das Dehydrocholon wird durch Salpetersäure nitriert, die Cholsäure dagegen nicht. Aus diesen Verhältnissen, wie auch aus den Bestimmungen der Molekularrefraktion und -dispersion der beiden Stoffe findet Prege es wahrscheinlich, dass die Cholsäure den hydrierten karbozyklischen Verbindungen angehört.

Dehydr cholon

Die Cholsäure kristallisiert teils mit 1 Molekül Wasser in rhombischen Tafeln oder Prismen und teils in grossen rhombischen Tetraedern oder Oktaedern mit 1 Mol. Kristallalkohol (MYLIUS). Diese Kristalle werden an der Luft bald undurchsichtig, porzellanweiss. Sie lösen sich sehr schwer in Wasser (in 4000 Teilen kaltem und 750 Teilen kochendem), ziemlich leicht in Alkohol, Kristal aber sehr schwer in Äther. Die amorphe Cholsäure ist weniger schwerlöslich. Die Lösungen haben einen süsslich-bitteren Geschmack. Die Kristalle verlieren den Kristallalkohol erst bei langdauerndem Erhitzen auf 100-120°C. Die wasser- und alkoholfreie Säure schmilzt nach den meisten Angaben bei etwa 1950 C. Nach Bondi und Müller liegt dagegen der Schmelzpunkt der ganz reinen Säure bei 198 °C. Mit Jod geht sie eine charakteristische blaue Verbindung ein (MYLIUS).

Die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser, können aber von konzentrierten Alkalilaugen oder Alkalikarbonatlösungen wie eine ölige, beim Erkalten kristallinisch erstarrende Masse ausgeschieden werden. In Alkohol sind die Alkalisalze weniger leicht löslich und bei Verdunsten der Lösung können sie Die spez. Drehung des Natriumsalzes ist: (a)  $D = +31,4^{0.8}$ ). Die Lösung der Alkalisalze in Wasser wird, wenn sie nicht zu verdünnt ist, von Bleizucker und von Chlorbaryum sogleich oder nach einiger Zeit gefällt. Das Baryumsalz kristallisiert in feinen, seideglänzenden Nadeln; es ist ziemlich schwer löslich in kaltem, etwas leichter löslich in warmem Wasser. warmem Alkohol ist das Baryumsalz, wie auch das in Wasser unlösliche Bleisalz, löslich.

Choleinsäure (C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>) hat Latschinoff eine andere Cholalsäure — von

<sup>1)</sup> MYLIUS l. c.; PREGL, PFLÜGERS Arch. 71; SÉNKOWSKI, Monatshefte f. Chem. 19.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

<sup>3)</sup> Vergl. VAHLEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

Choleinsăure.

Rigen-

schaften

der Formel C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> nach Lassar-Cohn 1) — genannt. Diese Säure, welche in wechselnder, oft geringer Menge in der Rindergalle vorkommt, gibt bei ihrer Oxydation erst Dehydrocholeinsäure, C24H34O4, und dann Cholansäure, C24H34O7, und Isocholansäure.

Die Choleinsäure kristallisiert wasserfrei in sechsseitigen glashellen Prismen mit zugespitzten Enden, Schmelzpunkt 185-1900; die kristallisierte, wasserhaltige Säure schmilzt bei 135--140°C (LATSCHINOFF). Die Säure löst sich sehr schwer in Wasser und ist auch verhältnismässig schwer löslich in Alkohol. Sie hat einen intensiv, fast rein bitteren Geschmack und gibt nicht die MYLIUssche Jodreaktion der Cholsäure. Die spez. Drehung ist. (a)  $D = +48,87^{\circ}$  (VAHLEN). Das Baryumsalz, welches aus heisser alkoholischer Lösung in sphärischen Aggregaten radiär gestellter Nadeln kristallisiert, ist schwerlöslicher in Wasser als das entsprechende Salz der Cholsäure.

Desoxycholsaure.

Die Beziehung der Choleinsäure zu der Desoxycholsäure ist noch un-Nach LATSCHINOFF und LASSAR-COHN sind beide Säuren identisch, während nach Pregl<sup>2</sup>) dagegen die Desoxycholsäure leichter löslich in Alkohol ist und einen anderen Schmelzpunkt, nämlich, 172-1730 im wasserfreien Zustande, hat. Der gewöhnlichen Ansicht gemäss soll die Desoxycholsäure aus Cholsäure durch Reduktion entstehen. Ekbom<sup>8</sup>) hat indessen diese Angaben nicht bestätigen können. Nach Einwirkung von Natriummetall in der alkoholischen Lösung der Säure oder von Zink und Alkali erhielt er bei Anwendung von reiner Cholsäure diese fast quantitativ unverändert zurück. Bei Einwirkung von Zink und Eisessig fand allerdings eine Reaktion statt, das Produkt war aber ein Gemenge von Mono- und Diazetylderivat. Dies spricht sehr dafür, dass die Desoxycholsäure eine in der Galle präformierte Säure, entweder Choleinsäure oder, was PREGL als möglich bezeichnet hat, eine mit ihr isomere Säure ist. Die Beobachtung Pregls, dass die Desoxycholsäure wie die Choleinsäure als Oxydationsprodukte Dehydrocholeinsäure und Cholansäure liefert, steht mit einer solchen Annahme gut im Einklange, macht aber eine Entstehung der Desoxycholsäure durch Reduktion von Cholsäure mehr unwahrscheinlich.

Die Darstellung beider Cholalsäuren geschieht am besten aus Rindergalle, welche 24 Stunden lang mit Barytwasser oder Natronlauge gekocht wird. Nach Mylius 4) wird die Galle hierbei mit dem 5. Teil ihres Gewichtes 30 prozentiger Natronlauge versetzt. Nach beendetem Kochen sättigt man mit CO<sub>2</sub> und verdunstet fast zur Trockene. Den Rückstand zieht man mit 96 prozentigem Alkohol Darstellung aus, darauf verdünnt man die alkoholische Lösung mit Wasser, bis höchstens 20 p. c. Alkohol in der Lösung sich befinden, und fällt darauf mit BaCl<sub>2</sub>-Lösung vollständig aus. Der Niederschlag, welcher neben Fettsäuren Choleinsäure enthält, wird abfiltriert und aus dem Filtrate die von Choleinsäure verunreinigte

<sup>1)</sup> LATSCHINOFF, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 18 u. 20; LASSAR COHN, ebenda 26 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; vergl, auch VAHLEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

<sup>2)</sup> Wien, Sitz,-Ber. Bd. 111. Math. Naturw. Kl. 1902; LATSCHINOFF l. c.; LASSAR-COHN l. c. Vergl. auch MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 19.

<sup>3)</sup> Noch nicht veröffentlichte Untersuchung.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

Cholalsäure mit Salzsäure ausgefällt. Nachdem die Säure allmählich kristallinisch geworden ist, kristallisiert man sie wiederholt aus Alkohol oder Methylalkohol um. Nach Bondi und Müller 1) erhält man ganz reine Cholsäure von dem Schmelzpunkte 1980 durch 4-stündiges Kochen der nicht ganz reinen Säure mit 10%-iger Natronlauge, Ausfällung mit Salzsäure und Umkristallisieren aus Alkohol.

Aus dem oben erwähnten Baryumniederschlage erhält man Choleinsäure, wenn man erst die Baryumsalze mit Natriumkarbonat in Natriumsalze überführt, dann durch fraktionierte Fällung mit Baryumazetat die Fettsäuren ausfällt, aus dem Filtrate die Choleinsäure mit Salzsäure ausscheidet und aus Eisessig wiederholt umkristallisiert.

Pregl<sup>2</sup>) hat ein etwas abweichendes, vereinfachtes Verfahren zur Darstellung der Cholsäure und Gewinnung der Desoxycholsäure aus der Rindergalle angegeben. Bezüglich dieser wie auch anderer Darstellungsmethoden wird auf die Originalarbeit und ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Fellinsäure, C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>, nennt Schotten eine Cholalsäure, welche er neben der gewöhnlichen aus Menschengalle dargestellt hat. Die Säure kristallisiert, ist unlöslich in Wasser und liefert sehr schwer lösliche Baryum- und Magnesium-Fellin salze. Sie gibt die Pettenkofersche Reaktion weniger leicht und mit einer mehr rotblauen Farbe.

Die gepaarten Säuren der Menschengalle sind nicht hinreichend untersucht. Allem Anscheine nach enthält die Menschengalle bei verschiedenen Gelegenheiten verschiedene Mengen der verschiedenen gepaarten Gallensäuren, denn in einigen Fällen werden die gallensauren Salze der Menschengalle von BaCl, gefällt, in anderen dagegen nicht. Nach den Angaben von Lassar-Cohn 3) konnte er aus Menschengalle drei Cholalsäuren darstellen, nämlich gewöhnliche Cholsäure, Choleinsäure und Fellinsäure.

Lithofellinsäure,  $C_{20}H_{36}O_4$ , hat man eine in orientalischen Bezoarsteinen vorkommende, in Wasser unlösliche, in Alkohol verhältnismässig leicht, in Ather dagegen nur säu wenig lösliche, der Cholalsäure verwandte Säure genannt 1).

Der Hyoglykochol- und Chenotaurocholsäure wie auch der Glykocholsäure der Galle der Nager entsprechen besondere Cholalsäuren. Dies scheint auch mit der Glykocholsäure der Nilpferdgalle, welche der Schweinegalle ziemlich nahe steht (HAMMARSTEN<sup>5</sup>), der Fall zu sein. In der Eisbärengalle kommt neben Cholsaure und Choleinsaure auch eine dritte Cholalsaure, die Ursocholeinsäure, C<sub>19</sub>H<sub>81</sub>O<sub>4</sub> oder C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> vor (HAMARSTEN)<sup>6</sup>). Auch in den Gallen anderer Tiere (Walross, Seehunde) sind besondere Cholalsäuren enthalten (Verf.)5).

Beim Sieden mit Säuren, bei der Fäulnis im Darme und beim Erhitzen verlieren die Cholalsäuren Wasser und gehen in Anhydride, sogen. Dyslysine, Dysl Das, der gewöhnlichen Cholsäure entsprechende Dyslysin, C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>, und C<sub>3</sub>

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>2)</sup> l. c. Wien. Sitzber.

<sup>8)</sup> SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol, Chem. 11; LASSAB-COHN, Ber. d. d. Chem. Ge-

<sup>4)</sup> Vergl. JÜNGER u. KLAGES, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28 (ältere Literatur).

<sup>5)</sup> Nicht veröffentlichte Untersuchungen.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 86.

welches in den Exkrementen vorkommt, ist amorph, unlöslich in Wasser und Alkalien. Choloidinsäure, C24H38O4, hat man ein erstes Anhydrid oder eine Zwischenstufe bei der Dyslysinbildung genannt. Beim Sieden mit Alkalilauge werden die Dyslysine in die entsprechenden Cholalsäuren zurückverwandelt,

Nachweis der Gallensäuren in tierischen Flüssigkeiten. Um die Gallensäuren dermassen rein erhalten zu können, dass die Pettenkofersche Reaktion angestellt werden kann, muss zuerst alles Eiweiss und Fett entfernt werden. Um das Eiweiss zu entfernen, macht man die Flüssigkeit erst neutral und fügt dann einen so grossen Überschuss von Alkohol zu, dass das Gemenge mindestens 85 Vol. Prozent wasserfreien Alkohol enthält. Man filtriert, extrahiert das gefällte Eiweiss von neuem mit Alkohol, vereinigt sämtliche Filtrate, destilliert den Alkohol ab und verdunstet zur Trockne. Der Rückstand wird mit starkem Alkohol vollständig erschöpft, filtriert und aus dem Filtrate der Alkohol vollständig verdunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, wenn nötig filtriert und die Lösung mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den gewaschenen Niederschlag löst man in siedendem Alkohol, filtriert warm und setzt einige Tropfen Sodalösung zu. Dann verdampft man zur Trockne, extrahiert den Rückstand mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuss zu. Der nun entstehende Niederschlag kann zu der Pettenkoferschen Probe verwendet werden. Es ist nicht nötig, die Kristallisation abzuwarten, vor allem aber darf man nicht eine in der Flüssigkeit auftretende Kristallisation ohne weiteres für kristallisierte Galle halten. Es können nämlich auch Nadeln von Alkaliazetat sich ausscheiden. Über den Nachweis von Gallensäuren im Harne vergl. Kap. 15.

Gallenfarbstoffe. Die bisher bekannten Gallenfarbstoffe sind verhältnismässig zahlreich, und allem Anscheine nach gibt es deren noch mehrere. Die Mehrzahl der bekannten Gallenfarbstoffe kommt indessen nicht in der normalen Galle, sondern entweder in alter Leichengalle oder auch, und zwar vorzugsweise, in Gallenkonkrementen vor. Die unter physiologischen Verhältnissen in der Menschengalle vorkommenden Farbstoffe sind das rotgelbe Bilirubin, das grüne Biliverdin und bisweilen auch Urobilin (und Urobilinogen) oder ein demselben nahestehender Farbstoff. Die in Gallensteinen gefundenen Farbstoffe sind (ausser dem Bilirubin und dem Biliverdin) Choleprasin, Bilifuszin, Biliprasin, Bilihumin, Bilizyanin (und Choletelin?). Ausserdem sind von einigen Forschern auch andere, noch weniger studierte Farbstoffe in der Galle von Menschen und Tieren beobachtet worden. Die zwei obengenannten physiologischen Farbstoffe, das Bilirubin und Biliverdin, sind es auch, welche die goldgebe oder orangegelbe, bezw. grüne Farbe der Galle bedingen. Sind, wie dies am öftesten in der Rindergalle der Fall ist, beide Farbstoffe gleichzeitig in der Galle anwesend, so können sie die verschiedensten Nuancen zwischen rotbraun und grün hervorrufen.

Bilirubin. Dieser, von verschiedenen Forschern mit verschiedenen Namen, wie Cholepyrrhin, Biliphäin, Bilifulvin und Hämatoidin bezeichnete Farbstoff hat die Formel C16H18N2O3 oder, nach ORNDORFF und TEEPLE1)

1) Beiträge zur wissensch. Mediz. und Chemie, Salkowski-Festschrift, Berlin 1904.

Nachwels der Game sänren.

gische und pathologische Gal-lenfarbstoffe.

richtiger die Formel C32 H36 N4O6. Das Bilirubin kommt vorzugsweise in den Gallensteinen als Bilirubinkalk vor. Es findet sich ferner in der Lebergalle wohl aller Vertebraten, in der Blasengalle besonders beim Menschen und bei den Fleischfressern, welche jedoch bisweilen im nüchternen Zustande oder beim Hungern in der Blase eine grüne Galle haben. Es kommt auch in dem Dünndarminhalte, im Blutserum der Pferde, in alten Blutextravasaten (als Hämatoïdin) Vorkommen und beim Ikterus in dem Harne und in den gelbgefärbten Geweben vor. Von Wasserstoff in Statu nascendi wird es in Hydrobilirubin C39 H40 N4 O7 (MALY) übergeführt, welches mit dem Harnfarbstoffe Urobilin, bezw. mit dem im Darminhalte gefundenen Stercobilin (Masrus und Vanlair 1) grosse Ähnlichkeit zeigt. Durch nicht zu starke Oxydation entstehen aus dem Bilirubin Biliverdin und andere Farbstoffe (vergl. unten).

Das Bilirubin stammt von dem Blutfarbstoffe her. Es hat dieselbe prozentische Zusammensetzung wie das Hämatoporphyrin und ebenso wie das Hämatin liefert es als Oxydationsprodukt Hämatinsäureimid (KÜSTER). Reduktion mit Zinkstaub oder mit naszierendem HJ liefert es nach Orndorff und TEEPLE 2) Hämopyrrol.

Das Bilirubin ist teils amorph und teils kristallinisch. Das amorphe Bili-Bilirubinrubin ist ein rotgelbes oder rotbraunes Pulver; das kristallisierende hat eine rotgelbe, rotbraune oder mehr rote Farbe, bisweilen hat es fast die Farbe der kristallisierten Chromsäure. Die Kristalle, welche durch spontane Verdunstung einer Lösung von Bilirubin in Chloroform sich ausscheiden, können als rotgelbe, rhombische Tafeln, deren stumpfe Winkel oft abgerundet sind, auftreten. Aus heissem Dimethylanilin kristallisiert es nach KÜSTER3) beim Erkalten in breiten, an beiden Enden schief abgeschnittenen Säulen oder in Kegelform. Durch Umlösen aus Chloroform können beide Kristallarten in lange Nadeln oder Wetzsteine übergehen.

Das Bilirubin ist unlöslich in Wasser, verhält sich wie eine Säure und kommt in tierischen Flüssigkeiten als lösliches Bilirubinalkali vor. Es ist sehr wenig löslich in Ather, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Amylalkohol, fetten Ölen und Glyzerin. In Alkohol ist es etwas weniger schwer löslich. Von kaltem Chloroform wird es schwer, von warmem dagegen viel leichter gelöst. Die Löslichkeit schwankt jedoch, und es bildet leicht übersättigte Lösungen (Orndorff und Teeple). Die wechselnde Löslichkeit des Bilirubins in Chloroform rührt nach Küster teils daher, dass bei der Darstellung leichtlöslichere, chlorhaltige Derivate oder andere Umwandlungsprodukte entstehen, und teils daher, dass das Bilirubin in polymere Modifikationen von ungleicher Löslichkeit übergehen kann. In kaltem Dimethylanilin löst es sich in dem Verhältnis 1:100, in heissem viel reichlicher. Seine Lösungen zeigen keine Absorptionsstreifen, sondern nur

<sup>1)</sup> MALY, Wiener Sitzungsber, 57 und Annal. d. Chem. 163; MASIUS u. VANLAIR, Zentralbl. f. d. med, Wissensch. 1871, S. 369.

<sup>2)</sup> Beiträge zur wissensch, Mediz. u. Chemie, Salkowski-Festschrift Berlin 1904.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch, 30 u. 35 und Zeitschr. f. physiol, Chem. 47.

Eigenschaften der Bilimbins

Diazo-

verbindungen. eine kontinuierliche Absorption von dem roten zu dem violetten Ende des Spektrums, und sie haben noch bei starker Verdünnung (1:500000) in einer 1,5 cm dicken Schicht eine deutlich gelbe Farbe. Setzt man einer verdünnten Lösung von Bilirubinalkali in Wasser Ammoniak in Überschuss und darauf Chlorzinklösung hinzu, so wird die Lösung erst tiefer orange gefärbt, ändert aber allmählich ihre Farbe und wird zuerst olivenbraun und darauf grün. In dem Spektrum, dessen violetter und blauer Teil erst stark verdunkelt wird, sieht man nun die Streifen des alkalischen Cholezyanins (vergl. unten) oder jedenfalls den Streifen dieses Farbstoffes in Rot zwischen C und D, nahe an C. Dies ist eine gute Reaktion auf Bilirubin. Die Verbindungen des Bilirubins mit Alkali sind unlöslich in Chloroform, und durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge kann man das Bilirubin aus seiner Lösung in Chloroform entfernen (Unterschied von Lutein). Lösungen von Bilirubinalkali in Wasser werden von den löslichen Salzen der alkalischen Erden wie auch von Metallsalzen gefällt.

Mit Diazoverbindungen kann das Bilirubin, wie Ehrlich als erster zeigte, Verbindungen eingehen, die von Pröscher, Orndorff und Teeple<sup>1</sup>) näher studiert wurden. Auf diesem Verhalten basiert eine von Ehrlich angegebene Probe zum Nachweis von Bilirubin mittelst Sulfodiazobenzol.

Lässt man eine alkalische Bilirubinlösung mit der Luft in Berührung stehen, so wird allmählich Sauerstoff aufgenommen und grünes Biliverdin gebildet. Dieser Vorgang wird durch Erwärmen beschleunigt. Hierbei wirkt indessen nach Küster das Alkali auch spaltend auf den Farbstoff ein, und es entsteht kein einheitlicher Körper. Auch unter anderen Verhältnissen entsteht durch Oxydation aus dem Bilirubin Biliverdin. Dem Aussehen nach ähnliche, grüne Farbstoffe entstehen auch bei Einwirkung von anderen Reagenzien, wie Cl, Br und J. Nach Jolles<sup>2</sup>) soll hierbei (bei Anwendung der v. Hüblschen Jodlösung) ebenfalls Biliverdin entstehen, während es nach anderen (Thudichum, Maly)<sup>3</sup>) und nach der gewöhnlichen Ansicht um Substitutionsprodukte des Bilirubins sich handelt.

Die GMELINSche Gallenfarbstoffreaktion. Überschichtet man in einem Reagenzglase Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, vorsichtig mit einer Lösung von Bilirubinalkali in Wasser, so erhält man an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten nacheinander eine Reihe von farbigen Schichten, welche von oben nach unten gerechnet folgende Reihenfolge einnehmen: grün, blau, violett, rot und rotgelb. Diese Farbenreaktion, die GMELINSche Probe, ist sehr empfindlich und gelingt noch gut bei Gegenwart von 1 Teil Bilirubin in 80 000 Teilen Flüssigkeit. Der grüne Ring darf nie fehlen, aber auch der

Die Gmelineche Reaktion.

EHRLICH, Zeitschr. f. anal, Chem. 23; PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol, Chem. 29;
 ORNDORFF u. TEEPLE l. c.

<sup>2)</sup> KÜSTER I. c. Bd. 35; JOLLES, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 59 und PFLÜGERS Arch. 75.

<sup>3)</sup> THUDICHUM, Journ, of chem. Soc. (2) 13 und Journ. f. prakt, Chem. (N. F.) 53; MALY, Wien, Sitzungsber. 72.

The same and the same

rotviolette muss gleichzeitig vorhanden sein, weil sonst eine Verwechselung mit dem Lutein, welches einen blauen oder grünlichen Ring gibt, geschehen kann. Die Salpetersäure darf nicht zu viel salpetrige Säure enthalten, weil die Reaktion dann so rasch verläuft, dass sie nicht typisch wird. Alkohol darf nicht zugegen sein, weil er bekanntlich mit der Säure ein Farbenspiel in grün oder blau hervorrufen kann.

Die Reaktion von Hammarsten. Man bereitet sich erst eine Säure, die aus 1 Vol. Salpetersäure und 19 Vol. Salzsäure (jede Säure von etwa 25 %)0) besteht. Von diesem Säuregemenge, welches wenigstens ein Jahr aufbewahrt werden kann, mischt man — jedoch erst, nachdem es durch Stehen gelblich Real geworden ist — vor der Ausführung der Probe 1 Vol. mit 4 Vol. Alkohol. Setzt man nun zu einigen com dieser sauren, farblosen Lösung einige Tropfen Bilirubinlösung hinzu, so nimmt sie sogleich eine dauerhafte, schön grüne Farbe an. Durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges zu dieser grünen Flüssigkeit kann man sehr leicht nacheinander und beliebig langsam sämtliche Farben der GMELINschen Skala bis zum Choletelin hervorrufen.

Die Huppertsche Reaktion. Wird eine Lösung von Bilirubinalkali mit Kalkmilch oder mit Chlorkalzium und Ammoniak versetzt, so entsteht ein aus Bilirubinkalk bestehender Niederschlag. Bringt man diesen Niederschlag nach dem Auswaschen mit Wasser noch feucht in ein Reagenzgläschen, füllt dieses bis zur Hälfte mit Alkohol, welcher mit Salzsäure angesäuert worden ist, und erhitzt genügend lange zum Sieden, so nimmt die Flüssigkeit eine smaragdgrüne oder blaugrüne Farbe an.

Bezüglich einiger Modifikationen der GMELINschen Probe und einiger anderen Gallenfarbstoffreaktionen wird auf das Kap. 15 (Harn) verwiesen.

Das die GMELINsche Probe charakterisierende Farbenspiel wird der allgemeinen Ansicht nach durch eine Oxydation hervorgerufen. Die erste Oxydationsstufe stellt das grüne Biliverdin dar. Dann folgt ein blauer Farbstoff, welcher von Heinsius und Campbell Bilizyanin, von Stokvis Cholezyanin genannt Die neutralen <sup>Oxyd</sup> worden und ein charakteristisches Absorptionsspektrum zeigt. Lösungen dieses Farbstoffes sind nach Stokvis blaugrün oder stahlblau mit Billir prachtvoller roter Fluoreszenz. Die alkalischen Lösungen sind grün und fluoreszieren unbedeutend. Die alkalischen Lösungen zeigen drei Absorptionsstreifen, einen, scharf und dunkel, in Rot zwischen C und D nahe an C, einen zweiten, weniger scharf, D deckend und einen dritten zwischen E und F, nahe an E. Die stark sauren Lösungen sind violettblau und zeigen deutlich zwei, von JAFFE beschriebene Streifen zwischen den Linien C und E, durch einen schmalen, nahe bei D befindlichen Zwischenraum voneinander getrennt. Streifen zwischen b und F ist schwer zu sehen. Als nächste Oxydationsstufe nach diesem blauen Farbstoffe tritt ein rotes Pigment auf, und endlich erhält man als letztes Oxydationsprodukt ein gelblichbraunes, von MALY Choletelin genanntes Pignient, welches in neutraler, alkoholischer Lösung keinen, in saurer Lösung dagegen einen Streifen zwischen b und F zeigt. Durch Oxydation d

Cholezyanins mit Bleiperoxyd kann man nach Stokvis<sup>1</sup>) ein von ihm Choletelin genanntes Produkt erhalten, welches dem später zu besprechenden Harnurobilin sehr ähnlich ist.

Darstellung des Bilirubins. Die Darstellung des Bilirubins geschieht am besten aus Gallensteinen von Rindern, welche Konkremente sehr reich an Bilirubinkalk sind. Die feingepulverten Konkremente werden (hauptsächlich zur Entfernung von Cholesterin und Gallensäuren) erst mit Äther und dann mit siedendem Wasser erschöpft. Zum Herauslösen der Mineralbestandteile soll man dann nach Kuster 2) nicht mit Salzsäure sondern mit 10 prozentiger Essigsäure extrahieren. Darauf wird mit kaltem Alkohol ein grüner Farbstoff entfernt und darauf mit heissem Eisessig extrahiert, um das Choleprasin zu entfernen. Nach dem Auswaschen mit Wasser wird getrocknet und mit siedendem Chloroform anhaltend extrahiert. Aus dem Chloroform scheidet sich das Bilirubin in Krusten ab, die noch derselben Behandlung unterworfen werden. Darauf wird es mit Alkohol extrahiert und entweder aus Chloroformlösung mit Alkohol gefällt oder aus kochendem Dimethylanilin umkristallisiert.

Die von den obengenannten Bilirubinkrusten getrennte Chloroformlösung enthält nach Kuster<sup>8</sup>) einen, dem Bilirubin nahestehenden, stickstoffärmeren, ebenfalls durch Alkohol fällbaren, in Chloroform viel leichter löslichen Farbstoff, eine Angabe, die von Orndorff und Teeple bestätigt wurde. Dieser Farbstoff ist nach Kuster ein chlorreiches Umwandlungsprodukt des Bilirubins.

Die quantitative Bestimmung des Bilirubins kann auf spektrophotometrischem Wege nach den für den Blutfarbstoff angegebenen Gründen geschehen.

Biliverdin. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> oder C<sub>82</sub>H<sub>86</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Dieser Stoff, welcher durch Oxydation des Bilirubins entsteht, kommt in der Galle mehrerer Tiere, in erbrochenem Mageninhalt, in der Plazenta der Hündin (?), in Vogeleierschalen, im Harne bei Ikterus und bisweilen in Gallensteinen, wenn auch nur in untergeordneter Menge, vor.

Biliverdin.

Das Biliverdin ist amorph, es ist wenigstens nicht in gut ausgebildeten Kristallen erhalten worden. Es ist unlöslich in Wasser, Äther und Chloroform (dies gilt wenigstens für das aus Bilirubin künstlich dargestellte Biliverdin), löst sich aber in Alkohol oder Eisessig mit schön grüner Farbe. Von Alkalien wird es mit braungrüner Farbe gelöst und es wird aus dieser Lösung von Säuren, wie auch von Kalzium-, Baryum- und Bleisalzen gefällt. Das Biliverdin gibt die Huppertsche und Gmelinsche Reaktion wie auch die Reaktion des Verfs. mit der blauen Farbe anfangend. Von Wasserstoff in statu nascendi wird es in Hydrobilirubin übergeführt. Beim Stehen der grünen Galle, wie auch durch Einwirkung von Ammoniumsulfhydrat, kann das Biliverdin zu Bilirubin reduziert werden (Haycraft und Scofield).

Eigenschaften und Reaktionen,

Die Darstellung des Biliverdins geschieht gewöhnlich so, dass man eine alkalische Bilirubinlösung in dünner Schicht in einer Schale an der Luft stehen

<sup>1)</sup> HEINSIUS U. CAMPBELL, PFLÜGERS Arch. 4; STOKVIS, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 1872, S. 785; ebenda 1873, S. 211 u. 449; JAFFÉ, ebenda 1868; MALY, Wiener Sitzungsber. 59.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35; ORNDORFF u. TEEPLE l. c.

<sup>4)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 8, S. 222 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

lässt, bis die Farbe braungrün geworden ist. Die Lösung wird dann mit Chlorwasserstoffsäure gefällt, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, bis keine HCl-Reaktion mehr erhalten wird, in Alkohol gelöst und durch Zusatz von Darstellung Wasser der Farbstoff wieder ausgeschieden. Etwa verunreinigendes Bilirubin des Biliverdins. kann mit Chloroform entfernt werden. HUGOUNENQ und Doyon 1) stellen das Biliverdin aus dem Bilirubin mit Natriumperoxyd und ein wenig Salzsäure dar.

Choleprasin ist ein von KUSTER 2) aus Gallensteinen isolierter, grüner Farbstoff, welcher in Eisessig löslich, aber in Alkohol unlöslich ist. Das Choleprasin unterscheidet sich von den anderen Gallenfarbstoffen dadurch, dass es Schwefel entball. Bei Destillation mit Zinkstaub gibt es die Pyrrolreaktion. Bei der Oxydation mit Chromsaure konnte KUSTER dagegen keine

Entstehung von Hämatinsäure beobachten.

Bilifuszin hat Städeler 3) einen amorphen, braunen, in Alkohol und Alkalien löslichen, in Wasser und Ather fast unlöslichen und in Chloroform (wenn nicht gleichzeitig Bilirubin zugegen ist) sehr schwer löslichen Farbstoff genannt. In reinem Zustande gibt das Bilifuszin die Gmellinsche Reaktion nicht. Dies gilt auch von dem Bilifuszin v. Zumbuschs<sup>4</sup>), welches mehr einer Huminsubstanz ähnelt und dessen Formel zu C<sub>64</sub>H<sub>98</sub>N<sub>7</sub>O<sub>14</sub> bestimmt wurde. Es ist in Gallensteinen gefunden worden. Biliprasin ist ein grüner, von Städeler aus Gallensteinen dargestellter Farbstoff, welcher gewöhnlich als ein Gemenge von Biliverdin und Bilifuszin betrachtet wird. Nach DASTRE und FLORESCO<sup>5</sup>) soll dagegen das Biliprasin eine Zwischenstufe zwischen Bilirubin und Biliverdin sein. Es kommt nach ihnen als physiologischer Farbstoff in der Blasengalle mehrerer Tiere vor und entsteht durch Oxydation des Bilirubins. Diese Oxydation soll auch durch ein in der Galle vorhandenes Oxydationsferment bewirkt werden konnen. Bilihumin nannte STÄDELER den braunen, amorphen Rückstand, Gallenfarb welcher nach dem Ausziehen der Gallensteine mit Chloroform, Alkohol und Äther zurückbleibt. Es gibt die GMELINsche Probe nicht. Das Bilizyanin ist auch in Gallensteinen (vom Menschen) gefunden worden (HEINSIUS B. CAMPBELL). Cholohämatin nennt MAC MUNN einen in Schafund Rindergalle oft vorkommenden, durch vier Absorptionsstreifen gekennzeichneten Farbstoff, welcher aus dem Hämatin durch Einwirkung von Natriumamalgam entstehen soll. In trockenem Zustande, durch Verdunstung der Chloroformlösung gewonnen, ist er grün, in alkalischer Lösung olivenbraun. Dieser Farbstoff, den Vert. auch in der Galle des Moschusochsen und des Nilpferdes gefunden hat, ist nach MARCHLEWSKI identisch mit dem von LOEBISCH und FISCHLER aus Rindergalle isolierten, kristallisierenden Bilipurpurin. Der letztgenannte Farbstoff ist indessen nach MARCHLEWSKI kein Gallenfarbstoff, sondern Phylloerythrin, ein Umwandlungsprodukt des Chlorophylls. Das Phylloerythrin hat MARCHLEWSKI') in den Exkrementen von mit frischem Gras gefütterten Kühen nachweisen können,

Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe in tierischen Flüssigkeiten oder Geweben benutzt man gewöhnlich die GMELINsche oder die HUPPERTsche Reaktion. Die erste kann in der Regel direkt ausgeführt werden, und die Gegenwart von Eiweiss stört nicht, sondern lässt im Gegenteil das Farbenspiel noch deutlicher hervortreten. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Blutfarbstoff kann man die Gallenfarbstoffe erst durch Zusatz von Natriumdiphosphat und Kalkmilch aus- Nachweis fällen. Den, die Gallenfarbstoffe enthaltenden Niederschlag kann man dann farbstoffe. direkt zu der Huppertschen Reaktion verwenden oder man kann auch, was noch einfacher und sicherer ist, ein wenig des Niederschlages in dem Reagenze des Verfs. lösen. Im Blute weist man nach Hedenius?) das Bilirubin in der Weise nach, dass man mit Alkohol die Proteinstoffe ausfällt, das Filtrat mit Salzsäure oder Schwefelsäure ansäuert und kocht. Die Flüssigkeit nimmt dabei

<sup>1)</sup> Arch. de Physiol, (5) 8.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>3)</sup> Zit, nach HOPPE-SEYLER, Physiol. u. Pathol. chem. Analyse, 6. Aufl., 8. 225.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 31,

<sup>5)</sup> Arch. de Physiol, (5) 9.

<sup>6)</sup> MAC MUNN, Journal of Physiol, 6; LOEBISCH u. FISCHLER, Wien. Sitz. Bericht, 112 (1903); MARCHLEWSKI, Zeitschr. f. physiol, Chem. 41, 43 u. 45; HAMMARSTEN, ebenda 43 und nicht veröffentlichte Untersuchungen,

<sup>7)</sup> Upsala Läkaref. Förh. 29, auch Malys Jahresber. 24.

eine grüne Farbe an. Serum und seröse Fiüssigkeiten können nach Zusatz von Alkohol und ein wenig Säure direkt gekocht werden.

Ausser den Gallensäuren und den Gallenfarbstoffen sind in der Galle auch Cholesterin, Lezithin, Jekorin oder andere Phosphatide (Verf.) Palmitin, Stearin, Olein, Myristinsäure (LASSAR-COHN 1), Seifen, Ätherschwefelsäuren. gepaarte Glukuronsäuren, diastatisches und proteolytisches Enzym gefunden worden. Cholin und Glyzerinphosphorsäure dürften wohl, wenn sie vorhanden sind, als Zersetzungsprodukte des Lezithins zu betrachten sein. Harnstoff kommt, wenn auch nur spurenweise, als physiologischer Bestandteil der Menschen-, Rinder- und Hundegalle vor. In der Galle von Haifischen und Rochen kommt der Harnstoff in so grosser Menge vor, dass er einen der Hauptbestandteile der Galle darstellt 2). Als Mineralbestandteile enthält die Galle ausser dem Alkali, an welches die Gallensäuren gebunden sind, Chlornatrium und Chlorkalium, Kalzium- und Magnesiumphosphat und Eisen — in der Menschengalle 0,04 bis 0,115 p. m. Eisen (Young)<sup>8</sup>) — vorzugsweise an Phosphorsäure gebunden. Spuren von Kupfer scheinen regelmässig und Spuren von Zink nicht gerade Sulfate fehlen fast gänzlich oder kommen nur in sehr selten vorzukommen. kleinen Mengen vor.

Eisenausscheidung durch die Galle.

Übrige Gallenbe

standteile

Die Menge des Eisens in der Galle wechselt sehr. Nach Novi hängt sie von der Art der Nahrung ab und bei Hunden soll sie am geringsten bei Brotnahrung und am grössten bei Fleischkost sein. Nach Dastre ist dies dagegen nicht der Fall. Trotz konstanter Ernährung schwankt nach ihm der Gehalt an Eisen in der Galle und er hängt vor allem von den blutbildenden und blutzersetzenden Faktoren ab. Nach Beccari ) soll auch während der Inanition das Eisen aus der Galle nicht verschwinden und dem Prozentgehalte nach kein konstantes Absinken zeigen. Die Frage, inwieweit das in den Körper eingeführte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, ist verschieden beautwortet worden. Dass die Leber die Fähigkeit hat, das Eisen ebenso wie andere Metalle aus dem Blute aufzunehmen und dann zurückzuhalten, unterliegt keinem Zweifel. Während aber einige Forscher, wie Novi und Kunkel, der Ansicht sind, dass das eingeführte und vorübergehend in der Leber abgelagerte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, leugnen dagegen andere, wie Hamburger, Gottlieb und Anselm ) eine solche Eisenausscheidung durch die Galle.

Quantitative Zusammensetzung der Galle. Ausführliche Analysen von Menschengallen, die indessen der Blase von Leichen entnommen wurden, und welche Analysen folglich nur untergeordnetes Interesse darbieten, sind von

- 1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; HAMMARSTEN, ebenda 32, 36 u. 43.
- 2) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.
- 3) Journ. of Anat. and Physiol. 5, S. 158.
- 4) Novi, vergl. Malys Jahresber. 20; Dastre, Arch. de Physiol. (5) 3; Beccari, Arch. ital. de Biol. 28.
- 5) Kunkel, Pflügers Arch. 14; Hamburger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2 u. 4; Gottlieb, ebenda 15; Anselm, Über die Eisenausscheidung der Galle, Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. Vergl. ferner die in der Fussnote 1, S. 245 zitierten Arbeiten.

HOPPE-SEYLER und seinen Schülern ausgeführt worden. Altere, weniger ausführliche Analysen der ganz frischen Blasengalle von Menschen haben Frerichs und v. Gorup-Besanez ausgeführt 1). Die von ihnen analysierten Gallen stammten Quantit, Zuvon ganz gesunden Personen, welche hingerichtet oder durch Unglücksfälle verstorben waren. Die zwei Analysen von Frenchs beziehen sich: Nr. 1 auf einen 18 jährigen und Nr. 2 auf einen 22 jährigen Mann. Die Analysen von v. Gorup-Besanez beziehen sich: Nr. 1 auf einen 49 jährigen Mann und Nr. 2 auf eine 29 jährige Frau. Die Zahlen sind, wie gewöhnlich, auf 1000 Teile berechnet.

	FRERICHS		v. GORUP-BESANEZ	
	1	2	1	2
Wasser	860,0	859,2	822,7	898,1
Feste Stoffe	140,0	140,8	177,3	101,9
Gallensaure Alkalien	72,2	91,4	107,9	56,5
Schleim und Farbstoff .	26,6	29,8	22,1	14,5
Cholesterin	1,6 3.2	2,6 9.2	47,3	30,9
Anorganische Stoffe	6,5	7,7	10,8	6,2

Zusammensetzung der Blasengalle.

Die Lebergalle des Menschen ist ärmer an festen Stoffen als die Blasengalle. In mehreren Fällen hat man nur 12-18 p. m. feste Stoffe gefunden; aber in diesen Fällen ist die Galle kaum als normal anzusehen. JACOBSEN fand in einer Galle 22,4-22,8 p. m. feste Stoffe. Der Verf., welcher Gelegenheit hatte, in sieben Fällen von Gallenfisteloperation die Lebergalle zu analysieren, hat wiederholt einen Gehalt von 25-28 p. m. feste Stoffe beobachtet. In einem Falle, bei einem kräftig gebauten Weibe, schwankte der Gehalt der Lebergalle an festen Stoffen im Laufe von 10 Tagen zwischen 30,10 und 38,6 p. m. Noch höhere Zahlen, von mehr als 40 p. m., sind in ein paar Fällen von Brand<sup>2</sup>) beobachtet worden. Dieser Forscher hebt auch mit Recht hervor, dass die Galle bei inkompletten Fisteln, wo sie also zum Teil wieder resorbiert wird, reicher an festen Stoffen als bei vollständigen Fisteln ist.

Die molekuläre Konzentration der Menschengalle ist nach den Untersuchungen von Brand, Bonanni und Strauss 3) trotz dem wechselnden Gehalte an Wasser und festen Stoffen fast immer identisch mit derjenigen des Blutes. Molekulare Der Gefrierpunkt schwankt nämlich nur zwischen -0,54° und 0,58°. Diese Stabilität des osmotischen Druckes erklärt sich dadurch, dass in den konzentrierteren Gallen mit grösseren Mengen organischer Substanz (mit grossen Molekülen) der Gehalt an anorganischen Salzen niedriger ist 4).

tration.

<sup>1)</sup> Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie S. 301; SOCOLOFF, PFLÜGERS Arch. 12; TRIFANOWSKI, ebenda 9; FRERICHS in HOPPE-SEYLERS Physiol, Chem. S. 299; v. GORUP-BESANEZ, chenda,

<sup>2)</sup> JACOBSEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch, 6; HAMMARSTEN, Nova Acta. Reg. Soc. Scient, Upsal. 16; BRAND, PFLUGERS Arch. 90.

<sup>3)</sup> BRAND I. c.; BONANNI, Ref. in Biochem, Zentralbl. 1; STRAUSS, Berlin. klin. Wochensehr, 1903,

<sup>4)</sup> Vergl. BRAND l. c.; HAMMARSTEN l. c.

Die Menschengalle enthält bisweilen, aber nicht immer, Schwefel in ätherschwefelsäureähnlicher Bindung. (Hammarsten, Oerum, Brand.) Die Menge dieses Schwefels kann sogar 1/4—1/s der gesamten Schwefelmenge betragen.

Lebergalle Welcher Art diese Ätherschwefelsäuren sind, weiss man nicht. Nach Oerum 1)

Menschen. werden sie nicht von Bleizucker, aber von Bleiessig, besonders mit Ammoniak, gefällt. Die Menschengalle ist regelmässig reicher an Glykochol- als an Taurocholsäure- In sechs vom Verf. analysierten Fällen von Lebergalle schwankte das Verhältnis von Taurochol- zu Glykocholsäure zwischen 1:2,07 und 1:14,36. Die von Jacobsen analysierte Galle enthielt gar keine Taurocholsäure.

Als Beispiele von der Zusammensetzung der Lebergalle des Menschen folgen hier die Analysen von drei, vom Verf. analysierten Gallen. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet<sup>2</sup>).

Feste Stoffe	25,200	35,260	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,600
Muzin und Farbstoff	5,290	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	9,040
Taurocholat	3,034	2,079	2,180
Glykocholat	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0,630	1,600	1,500
Lezithin	0,220	0,574	0,650
Fett		0,956	0,610
Lösliche Salze	8,070	6,7 <b>6</b> 0	7,250
Unlösliche Salze	0,250	0,490	0,210

Zusammensetzung der Lebergalle

Unter den Mineralstoffen kamen in allergrösster Menge Chlor und Natrium vor. Die Relation zwischen Kalium und Natrium schwankte in verschiedenen Gallen recht bedeutend. Schwefelsäure und Phosphorsäure kamen nur in sehr geringen Mengen vor.

BAGINSKY und SOMMERFELD<sup>8</sup>) fanden in der Blasengalle von Kindern echtes Muzin, mit etwas Nukleoalbumin gemischt. Die Gallen enthielten als Mittel 896,5 p. m. Wasser; 103,5 p. m. feste Stoffe; 20 p. m. Muzin; 9,1 p. m. Mineralstoffe; 25,2 p. m. gallensaure Salze, darunter 16,3 p. m. Glykocholat und 8,9 p. m. Taurocholat; 2,4 p. m. Cholesterin; 6 p. m. Lezithin; 6,7 p. m. Fett und 2,8 p. m. Leuzin<sup>4</sup>).

Kindergalle.

Der Farbstoffgehalt der Menschengalle ist in einem Falle von Gallenfistel von Noel-Paton nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode zu 0,4—1,3 p. m. bestimmt worden. Für die Hundegalle liegen genauere, nach der spektrophotometrischen Methode ausgeführte Bestimmungen vor. Nach Stadelmann<sup>5</sup>) enthält die Hundegalle als Mittel 0,6—0,7 p. m. Bilirubin. Pro 1 Kilo Tier werden in 24 Stunden höchstens 7 mg Farbstoff sezerniert.

Farbstoffgehalt.

<sup>1)</sup> Skandinav. Arch. f. Physiol. 16.

<sup>2)</sup> Neuere quant. Analysen findet man bei BRAND l.c., v. ZEYNEK, Wien. klin. Wochenschr. 1899; BONANNI l. c.

<sup>3)</sup> Verhandl, d. physiol, Gesellsch, zu Berlin 1894-95.

<sup>4)</sup> Analysen von Kindergallen findet man auch bei HEPTNER, MALYS Jahresber. 80.

<sup>5)</sup> NOEL-PATON, Rep. Lab. Roy. Soc. Coll. Edinb. 8; STADELMANN, Der Ikterus.

Bei den Tieren ist das relative Mengenverhältnis der Glykochol- und Taurocholsäure sehr wechselnd. Durch Bestimmungen des Schwefelgehaltes hat man gefunden, dass, soweit die bisherige Erfahrung reicht, die Taurocholsäure bei fleischfressenden Säugetieren, bei Vögeln, Schlangen und Fischen die vorherrschende Säure ist. Unter den Pflanzenfressern haben Schafe und Ziegen Relatives eine überwiegend taurocholsäurehaltige Galle. Die Rindergalle enthält bisweilen haltnis der zwei Gallenüberwiegend Taurocholsäure, in anderen Fällen überwiegend Glykocholsäure und wiederum in einzelnen Fällen fast ausschliesslich die letztgenannte Säure, Die Gallen von Kaninchen, Hasen, Känguruh, Nielpferd und Orang-Utang (Hammarsten) 1) enthalten überwiegend, die des Schweines fast ausschliesslich Glykocholsäure. Irgend einen bestimmten Einfluss verschiedener Nahrung auf das relative Mengenverhältnis der zwei Gallensäuren hat man nicht nachweisen können. Nach Ritter 2) soll jedoch bei Kälbern, wenn sie von der Milch- zu der Pflanzennahrung übergehen, die Menge der Taurocholsäure abnehmen.

Zu der obengenannten Berechnung der Taurocholsäure aus dem Schwefelgehalte der gallensauren Salze ist indessen zu bemerken, dass diese Berechnung, zu keinen sicheren Schlüssen führen kann. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass auch die Gallen anderer Tiere ebenso wie die der Haifische und des Menschen Schwefel in anderer Bindung wie als Taurocholsäure enthalten können 3).

Die phosphorhaltigen Bestandteile der Galle sind wenig bekannt; unzweifelhaft ist es jedoch, dass die Galle ausser Lezithin auch andere Phosphatide enthalten kann (HAMMARSTEN). Diese Phosphatide werden bei der Ausfällung der gallensauren Alkalien zum Teil mit ausgefällt, zum Teil halten sie aber die Gallensalze in Lösung, verhindern deren vollständige Ausfällung und wirken also in doppelter Hinsicht störend bei der quantitativen Analyse. Die an Phosphatiden reichsten Gallen sind, soweit bisher bekannt, in folgender absteigender Ordnung: die von Eisbär, Mensch (in besonderen Fällen) Hund, Landbär, Orang-Die Gallen einiger Fische enthalten fast gar keine Phosphatide Utang. (HAMMARSTEN) 4).

Phospha-

Das Cholesterin, welches nach der Ansicht mehrerer Forscher nicht nur aus der Leber, sondern zum Teil auch aus den Gallenwegen stammt, soll dementsprechend in grösserer Menge in der Blasen- wie in der Lebergalle und reich- Cholesterin. licher in der nicht filtrierten als in der filtrierten Galle vorkommen (Doyon und Dufourt) 5).

Die Gase der Galle bestehen aus einer reichlichen Menge Kohlensäure, welche mit dem Alkaligehalte zunimmt, höchstens Spuren von Sauerstoff und einer sehr kleinen Menge Stickstoff.

<sup>1)</sup> Nicht veröffentlichte Untersuchungen. Vergl. Ergebnisse der Physiol. 4.

<sup>2)</sup> Zit. nach MALYS Jahresber. 6, S. 195.

<sup>3)</sup> HAMMARSTEN, Über Eisbärengulle, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32 u. Ergebnisse d.

<sup>4)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 36 u. Ergebnisse d. Physiol, 4.

<sup>5)</sup> Arch. de Physiologie (5) 8.

Über die Beschaffenkeit der Gaile in Krankheiten ist nur wenig bekannt. Die Menge ies Harmstoffes nat man in der Tramie bedeutend vermehrt gefunden. Leuzis und Tyrosis sind bei akuter miber Leberatrophie und bei Tophie beibachtet worden. Spuren von Eineiss angesenen von iem Nukleoaihumin, hat nan einige Male in der Menschengalle gefunden. Sugenannte numenture Achotic, i. n. die Absonderung einer, Gallensäuren aber keine Gallenarostoffe enthaltenden Galle hat man such mehrmais beobachtet. In allen solchen, von ihm seomenteten Fällen fand RITTER dabet eine Fettdegeneration der Leberzellen, wogegen sogar ser hochgradiger Fettinfiltration eine normale, pigmenthaltige Galle abgesondert wird. Die Absondering einer in Gallensauren sehr irmen Galle ist von HOPPE-SEYLER!) bei Amyloidie Galle legeneration der Leber beobschtet worden. Bei Fleren, Hunden und besonders Kaninchen, iat nan len Übergang von Blutfarbstoff in die Gaile infolge von Vergiftungen oder anderen, an einer Zerstorung der Blutkörperchen führenden Einflüssen wie auch nach intravenösen Hämoglobinmektionen beobachtet Werthelmen und Meter, Filehne, Stern<sup>3</sup>). Eiweiss (ann mach intravenoser Imektion von körperfremdem Eiweiss (Kasein) in die Galle übergehen GURBER und HALLACER), ebenso nach Vergiftung mit Phosphor oder Arsenik (PILZECKER) owie men Reizung der Leber durch Einführung von Athyl- oder Amylaikohol (BRAUER). Zueker geht nur in Ausnahmerällen in die Gaile über 3.

Das physiologische Sekret der Gallenblase ist nach WAHLGREN ) beim Menschen eine fadenziehende, alkalisch reggierende Flüssigkeit mit 11.24—19.63 p. m. festen Stoffen. Die fadenziehende Beschaffenheit rührt nicht von Muzin, sondern von einer phosphorhaltigen Proteinsubstanz Nukleoalbumin oder Nukleoproteid, her.

In ier Gallenbiase findet inan in pathologischen Füllen bisweilen statt der Galle eine mehr der veniger dicktfüssige aler fadenziehende, fast farblose Flüssigkeit, die Pseudomuzine sier maere eigentümliche Proteinsmistanzen enthält ...

Chemismus der Gallenbereitung. Die Frage, welche hier in erster Linie beantwortet werden muss, ist folgende: Entstehen die spezifischen Bestandteile der Caile, die Cailensauren und Gallenfarbstorfe, in der Leber und, wenn dies der Fall ist, entstehen sie ausschliesslich in diesem Organe oder werden sie auch anderswo gebildet '

Die Untersuchung des Blutes und besonders die vergleichende Untersuchung ies Pfortaders and Lebervenenblutes unter normalen Verhaltnissen hat noch keine Beiträge zur Autklärung dieser Frage gelietert, und es ist deshalb zur Entscheidung derseiben nötig gewosen, bei Fleren die Leber zu exstirpieren oder us iem Kreislaufe auszuschalten. Werden die Gallenbestandteile nicht in der Leber ster tedentuils nicht in tiesem Organe ullem gebildet, sondern vielmehr nzin ier nur mittelst ier Leber ins dem Blute diminiert, so muss nan nach der Exstirpation wher for Ausschaftung dieses Organes aus tem Blutkreislaufe eine Annautung von Gailenbestandteilen in Blut und Geweben erwarten können. Werden de Gallenbestan itche lagegen insschilesslich in der Leber gebildet, so können tie tragilenen (merationen solbstverständlich geinen solenen Erroig haben. Unter

licewit, Coupt, end 74 ind Courn be langt, a se a puysion par Robini 1872; He am skint by Paysier, Jaemie S. 31%

Victorian in Thinn, James, east 108 Figurest, Vinctows Arch. 121; STELN end ( 123.

e than a Table to. Setsen, t. Wang, 45; Prizeckin, Setsenr, f. physiol. Chem. 41. May 777 Spenda 40.

Wegn I is Subsect 22.

Term, V Nationality, Autson. John varia, Them. 21 Literaturangueen); SOLEMANN, Amer. Medicine 5 (1987).

uleno--

Krank-

miten.

tchung.

bindet man dagegen den Ductus choledochus, so müssen die Gallenbestandteile, gleichgültig ob sie in der Leber oder anderswo gebildet werden, in Blut und Geweben sich ansammeln.

Nach diesem Prinzipe hat KÖBNER an Fröschen den Beweis für die Entstebung der Gallensäuren ausschliesslich in der Leber zu liefern versucht, Während man nämlich nach der Exstirpation der Leber bei diesen Tieren keine Gallensäuren in Blut und Geweben hat nachweisen können, gelang es Köbner der Gallendagegen nach Unterbindung des Ductus choledochus diesen Nachweis zu führen. der Leber. Dass beim Hunde die Gallensäuren in der Leber entstehen, geht aus einer Untersuchung von Ludwig und Fleischli) hervor. Nach Unterbindung des Ductus choledochus beobachteten sie, dass die Gallenbestandteile von den Lymphgefässen der Leber aufgesaugt und durch den Ductus thoracicus dem Blute zugeführt wurden. Nach einer solchen Operation können in dem Blute Gallensäuren nachgewiesen werden, während sie im normalen Blute nicht nachzuweisen sind. Wurden dagegen der Ductus choledochus und der Ductus thoracicus zugleich unterbunden, so fanden sich keine nachweisbaren Spuren von Gallensäuren im Blute, was doch der Fall hätte sein müssen, wenn sie auch in anderen Organen oder Geweben in nennenswerter Menge gebildet werden.

Nach älteren Angaben von CLOEZ und VULPIAN wie auch von VIRCHOW sollen Gallensäuren auch in den Nebennieren vorkommen. Diese Angaben sind indessen durch neuere Untersuchungen von Stadelmann und Beier<sup>2</sup>) nicht bestätigt worden. Man hat also gegen-

wärtig keinen Grund, eine Bildung von Gallensäuren anderswo als in der Leber anzunehmen.

Dass die Gallenfarbstoffe auch in anderen Organen als in der Leber entstehen können, dürfte dagegen unzweifelhaft bewiesen sein, wenn nämlich, wie dies allgemein angenommen wird, der in alten Blutextravasaten vorkommende Farbstoff Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, identisch ist (vergl. S. 321). Von Latschenberger 3) ist auch bei Pferden unter pathologischen Entstehung Verhältnissen eine Entstehung von Gallenfarbstoff aus dem Blutfarbstoffe in von Gallenfarbstoffen den Geweben beobachtet worden. Auch das Vorkommen von Gallenfarbstoff in den Geweben. in der Plazenta dürfte von einer Gallenfarbstoffbildung daselbst herrühren, während das Vorkommen von geringen Mengen Gallenfarbstoff in dem Blutserum einiger Tiere vielleicht von einer Resorption desselben herrühren könnte.

Wenn aber Gallenfarbstoffe in anderen Organen als in der Leber entstehen können, so fragt es sich demnächst, welche Bedeutung dieses letztgenannte Organ für die Ausscheidung und die Entstehung des Gallenfarbstoffes hat. In dieser Hinsicht ist zuerst daran zu erinnern, dass die Leber ein Ausscheidungsorgan für den im Blute kreisenden Gallenfarbstoff ist. TARCHANOFF hat nämlich Farbstoffan Gallenfistelhunden die Beobachtung gemacht, dass intravenöse Injektion von dung durch die Galle. Bilirubin eine sehr bedeutende Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung zur

<sup>1)</sup> KÖBNER, vergl. HEIDENHAIN, Physiologie der Absonderungsvorgänge in HEBMANNS Handbuch 5; FLEISCHL, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig 9.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, wo man auch die ältere Literatur findet,

<sup>3)</sup> Vergl. Malys Jahresber. 16 und Monatshefte f. Chem. 9.

Folge hat. Diese Angaben sind durch spätere Untersuchungen von Vossius 1) bestätigt worden.

Zur Entscheidung der Frage, ob der Gallenfarbstoff nicht nur durch die Leber ausgeschieden, sondern in derselben auch gebildet wird, sind zahlreiche Versuche angestellt worden. Bei Experimenten an Tauben konnte STERN nach Unterbindung der Gallengänge allein schon nach fünf Stunden Gallenfarbstoff Entstellung in dem Blutserum nachweisen, während er nach Unterbindung aller Gefässe der Leber und zugleich der Gallengänge weder im Blute noch in den Geweben der 10-24 Stunden nach der Operation getöteten Tiere etwas Gallenfarbstoff nachweisen konnte. Es haben ferner MINKOWSKI und NAUNYN<sup>2</sup>) gefunden, dass die Vergiftung mit Arsenwasserstoff, welche bei vorher gesunden Gänsen eine reichliche Bildung von Gallenfarbstoff und Entleerung schon nach kurzer Zeit von einem biliverdinreichen Harn zur Folge hat, bei entleberten Gänsen in dieser Hinsicht ohne Wirkung ist.

Bei Säugetieren hat man keine derartigen, beweisenden Versuche ausführen können, weil die Tiere zu kurze Zeit die Operation überleben; aber trotzdem dürfte wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass auch bei ihnen die Leber dasjenige Organ ist, in welchem unter physiologischen Verhältnissen der Gallenfarbstoff fast ausschliesslich gebildet wird.

Bezüglich des Materials, aus welchem die Gallensäuren entstehen, lässt sich mit Sicherheit sagen, dass die zwei Komponenten, das Glykokoll und das Taurin, welche beide stickstoffhaltig sind, aus den Proteinstoffen entstehen. Für das Taurin ist die nahe Beziehung desselben zu der Zystingruppe des Eiweissmoleküles durch die Untersuchungen von FRIEDMANN (vergl. Kap. 2) besonders dargetan worden, und später hat v. BERGMANN<sup>3</sup>) durch Fütterungsversuche mit Natriumcholalat und Zystin an Hunden bewiesen, dass im Tierkörper das Zystin in Taurin übergeführt wird und dass das Taurin der Galle aus dem Eiweiss der Nahrung stammt. Über die Abstammung der stickstofffreien Cholalsäuren, welche man früher ohne genügende Gründe von dem Fette herleiten wollte, kennt man dagegen nichts Sicheres.

Als Muttersubstanz der Gallenfarbstoffe betrachtet man den Blutfarbstoff. Wäre die Identität des Hämatoidins und des Bilirubins über jeden Zweifel erhaben, so könnte auch eine solche Ansicht schon durch diesen Umstand als bewiesen betrachtet werden. Unabhängig von dieser, nunmehr wohl allgemein anerkannten Identität der beiden Farbstoffe scheint jedoch die obige Ansicht Material der genügend begründet zu sein. Es ist von mehreren Forschern bewiesen worden, dass in den Geweben aus dem Blutfarbstoffe gelbe oder gelbrote Farbstoffe entstehen können, welche die GMELINsche Farbstoffreaktion geben und welche, wenn sie auch noch nicht fertige Gallenfarbstoffe sind, jedoch Vorstufen derselben darstellen (LATSCHENBERGER). Einen weiteren Beweis für die Entstehung

Gallenfarb-atoffbereitung.

Material der Gallenbildung.

der Gallen-farbstoffe

in der Leber.

<sup>1)</sup> TARCHANOFF, PFLUGERS Arch. 9; VOSSIUS, zit. nach STADELMANN, Der Ikterus.

<sup>2)</sup> STERN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19; MINKOWSKI u. NAUNYN, ebenda 21.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 4. Vergl. auch WOHLGEMUTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.

der Gallenfarbstoffe aus Blutfarbstoff hat man darin sehen wollen, dass aus dem Hämatin durch Reduktion das dem Hydrobilirubin sehr ähnliche Urobilin entstehen kann (vergl. Kap. 15 Harn). Es soll ferner das Hämatoporphyrin (vergl. S. 213) nach Nencki und Sieber dem Bilirubin isomer und nahe ver-Für die Entstehung des Bilirubins aus dem Blutfarbstoffe spricht endlich besonders der Umstand, dass nach der einstimmigen Erfahrung mehrerer Forscher 1) das Auftreten von freiem Hämoglobin in dem Plasma — nach Zer- Urs störung von roten Blutkörperchen durch die verschiedenartigsten Einflüsse (vergl. Bilir unten) oder durch Injektion von Hämoglobinlösung - eine vermehrte Bildung von Gallenfarbstoff zur Folge haben kann. Es wird dabei nicht nur der Pigmentgehalt der Galle bedeutend vermehrt, sondern es kann sogar unter Umständen Gallenfarbstoff in den Harn übergehen (Ikterus). Nach Injektion von Hämoglobinlösung an einem Hunde, subkutan oder in die Peritonealhöhle, bcobachteten Stadelmann und Gorodecki 2) eine mehr als 24 Stunden andauernde und in einem Falle sogar um 61 p. c. gegenüber der Norm erhöhte Farbstoffausscheidung durch die Galle.

Wenn also das eisenfreie Bilirubin aus dem eisenhaltigen Hämatin entsteht, so muss dabei Eisen abgespalten werden. Dieser Vorgang könnte nach folgendem Schema  $C_{32}H_{34}N_4O_5Fe + H_2O - Fe = C_{32}H_{36}N_4O_6$  verlaufen. Von besonderem Interesse ist die Frage, in welcher Form oder Verbindung das Eisen abgespalten wird, und ferner, ob es mit der Galle eliminiert werde. Das letztere scheint nicht, wenigstens nicht in grösserem Umfange, der Fall zu sein. je 100 Teile Bilirubin, welche mit der Galle ausgeschieden werden, enthält die des letztere nach Kunkel nur 1,4—1,5 Teile Eisen, während 100 Teile Hämatin bei den len etwa 9 Teile Eisen enthalten. Es haben ferner Minkowski und Baserin 3) gefunden, dass die reichliche Gallenfarbstoffbildung, welche bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommt, nicht von einer Vermehrung des Eisengehaltes der Galle begleitet ist. Die Menge des Eisens in der Galle scheint also nicht der Menge des Eisens in dem zersetzten Blutfarbstoffe zu entsprechen. Dagegen scheint es, auf Grund der Beobachtungen mehrerer Forscher<sup>4</sup>), als würde das Eisen wenigstens in erster Linie von der Leber als eisenreiche Pigmente oder

In welcher Beziehung steht die Bildung der Gallensäuren zu derjenigen des Gallenfarbstoffes? Entstehen diese beiden Hauptbestandteile der Galle gleichzeitig aus demselben Materiale und kann man also einen bestimmten Zusammenhang zwischen Bilirubin- und Gallensäurebildung in der Leber nachweisen? Die Untersuchungen von STADELMANN lehren, dass dies nicht der Fall ist. Bei ge-

Proteinstoffe zurückgehalten werden.

<sup>1)</sup> Vergl. STADELMANN, Der Ikterns etc., Stuttgart 1891.

<sup>2)</sup> Vergl. STADELMANN, Der Ikterus,

<sup>3)</sup> KUNKEL, PFLÜGERS Arch. 14; MINKOWSKI u. BASERIN, Arch. f. exp. Path. u.

<sup>4)</sup> Vergl. NAUNYN u. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 21; LATSCHEN-BERGER 1. c.; NEUMANN, VIRCHOWS Arch. 111 und die Literatur in der Fussnote 2, S. 282.

der Gallenfar bstoff- zu der Gallensaure bildung.

Beziehung steigerter Gallenfarbstoffbildung nimmt nämlich die Gallensäurebildung ab, und die Zufuhr von Hämoglobin zur Leber bewirkt zwar eine stark vermehrte Bilirubinbildung, setzt aber gleichzeitig die Gallensäureproduktion stark herab. Die Gallenfarbstoff- und die Gallensäurebildung haben also nach Stadelmann gesonderten Zelltätigkeiten ihren Ursprung zu verdanken.

> Eine Resorption von Galle aus der Leber und ein Übergang von Gallenbestandteilen in Blut und Harn kommt bei gehindertem Abfluss der Galle und überhaupt in den verschiedenen Formen von hepatogenem Ikterus vor. Gallenfarbstoffe können jedoch auch unter anderen Umständen in den Harn übergehen und besonders in den Fällen, in welchen bei Tieren durch Injektion von Wasser oder einer Lösung von gallensauren Salzen, durch Vergiftung mit Äther, Chloroform, Arsenwasserstoff, Phosphor oder Toluylendiamin u. a., wie auch bei Menschen in schweren Infektionskrankheiten, eine Auflösung oder Zerstörung von roten Blutkörperchen stattfindet. Man hat auch vielfach eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff anderswo als in der Leber, namentlich in dem Blute, annehmen zu können geglaubt. Eine solche Annahme ist indessen durch die wichtigen Untersuchungen von MINKOWSKI und NAUNYN, AFANASSIEW, SILBER-MANN und besonders von STADELMANN 1) überhaupt sehr unwahrscheinlich geworden, und für einige der obengenannten Fälle, wie nach Vergiftung mit Phosphor, Toluylendiamin und Arsenwasserstoff, ist sie durch Experimente direkt widerlegt.

Verschiedene Formen von Iktorns.

> Der Ikterus ist auch in diesen Fällen hepatogen; er rührt also von einer Resorption von Gallenfarbstoff aus der Leber her, und diese Resorption scheint in den verschiedenen Fällen in etwas verschiedener Weise zustande kommen zu können. So kann die Galle eine zähe Beschaffenheit annehmen, die dem niedrigen Sekretionsdrucke entgegenwirkt und also eine Stauung herbeiführt. In anderen Fällen können vielleicht die feinsten Gallenwege durch krankhafte Schwellung der Leberzellen komprimiert werden, oder es kann ein Katarrh der Gallenwege auftreten, der zu einer Stauung der Galle führt (STADELMANN).

Hepatogener Ikterus

## Anhang zur Galle. Gallenkonkremente.

Die in der Gallenblase vorkommenden Konkremente, deren Grösse, Form und Anzahl sehr bedeutend wechseln können, sind je nach der Art und Beschaffenheit desjenigen Stoffes, welcher ihre Hauptmasse bildet, dreierlei Art. Die eine Gruppe von Gallensteinen enthält als Hauptbestandteil Pigmentkalk, deue Arten von Gallen- die andere Cholesterin und die dritte Kalziumkarbonat und Phosphat. kremente der letztgenannten Gruppe sind beim Menschen sehr selten. sogen. Cholesterinsteine sind bei ihm die am meisten vorkommenden, während die beim Menschen weniger oft vorkommenden Pigmentkalksteine bei Rindern die häufigsten sind.

Verschiesteinen.

<sup>1)</sup> Die hierher gehörige Literatur findet man bei STADELMANN, Der Ikterus.

Die Piamentsteine sind beim Menschen im allgemeinen nicht gross; bei Rindern und Schweinen dagegen findet man bisweilen Gallensteine, welche die Grösse einer Walnuss haben oder noch grösser sind. In den meisten Fällen bestehen sie, von anderen Pigmenten abgesehen, überwiegend aus Bilirubinkalk mit nur wenig oder fast keinem Biliverdin. Bisweilen findet man jedoch auch kleine, schwarze oder grünschwarze, metallglänzende Steine, welche überwiegend Bilifuszin nebst Biliverdin enthalten. Eisen und Kupfer scheinen regelmässig in Pigmentsteinen vorzukommen. Auch Mangan und Zink sind einige Male in ihnen gefunden worden. Die Pigmentsteine sind regelmässig schwerer als Wasser.

Die Cholesterinsteine, deren Grösse, Form, Farbe und Struktur sehr wechselnd sein können, sind oft leichter als Wasser. Die Bruchfläche ist radiär kristallinisch oder auch zeigt sie, was sehr gewöhnlich ist, kristallinisch konzentrische Schichten. Die Schnittfläche ist wachsglänzend, und ebenso nimmt die Bruchfläche beim Reiben gegen den Nagel Wachsglanz an. Durch Reibung gegeneinander in der Gallenblase werden sie oft fazettiert oder erhalten andere eigentümliche Formen. Die Oberfläche ist bisweilen wachsähnlich, fast weiss, Cholesterinmeistens hat sie aber eine sehr wechselnde Farbe. Sie ist bisweilen glatt, in anderen Fällen rauh und höckerig. Der Gehalt der Konkremente an Cholesterin schwankt von 642 bis 981 p. m. (RITTER) 1). Neben dem Cholesterin enthalten die Cholesterinsteine bisweilen auch wechselnde Mengen von Pigmentkalk, was ihnen ein sehr wechselndes Aussehen erteilen kann.

Cholesterin. C27 H46O (OBERMÜLLER) oder, wie man gewöhnlich angibt, C27 H44O (MAUTHNER und SUIDA). Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure oder von Phosphorsäure, aber auch in anderer Weise hat man aus dem Cholesterin Kohlenwasserstoffe erhalten, die man als Cholesteriline, Cholesterone und Cholesterilene bezeichnet hat. MAUTHNER und SUIDA 2), welche diese Kohlen-Cholesterin. wasserstoffe näher untersucht haben, konnten durch Erhitzen von Cholesterin mit entwässertem Kupfersulfat ein kristallisierendes Cholesterilen erhalten. Weyl<sup>3</sup>) hatte schon die Ansicht ausgesprochen, dass diese Kohlenwasserstoffe in naher Beziehung zu der Terpengruppe stehen, und sowohl die Farbenreaktionen des Cholesterins wie die neueren Untersuchungen über die Konstitution dieses Stoffes sprechen zu gunsten dieser Ansicht. Über die Konstitution des Cholesterins liegen sehr mühsame und eingehende Untersuchungen, in erster Linie von MAUTHNER und SUIDA, WINDAUS und STEIN, DIELS und ABDERHALDEN 4),

<sup>1)</sup> Journ, de l'anat, et de la physiol. (par ROBIN) 1872.

<sup>2)</sup> OBERMULLER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1889 und Zeitschr, f. physiol, Chem. 15; MAUTHNER u. SUIDA, Wien. Sitzungsber. Math. Nat. Klasse 103, Abt. 2 b, wo man auch die altere Literatur findet.

<sup>3)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1856, S. 182.

<sup>4)</sup> MAUTHNER u. SUIDA, Monatsheft f. Chem. 15, 17, 24; WINDAUS, Über Cholesterin, Hab.-Schrift, Freiburg i. B. 1903, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36, 37 u. 39; mit STERN, ebenda 37; DIELS u. ABDERHALDEN, ebenda 36, 37 u. 39; G. STERN, Über Cholesterin, Inaug.-Dissert. Freiburg i, B. 1905.

Konstitution.

Wenn auch diese Untersuchungen noch nicht zu vollständigem Abschluss gekommen sind, dürfte man jedoch aus ihnen den Schluss ziehen können, dass das Cholesterin wahrscheinlich aus einem Komplex von fünf hydrierten Ringen besteht, von denen einer eine Doppelbindung und der andere eine sekundäre Alkoholgruppe enthält. Mehrere Verhältnisse machen es auch wahrscheinlich, dass das Cholesterin dem hydrierten Reten nahe steht und demnach ein kompliziertes Terpen ist. Von diesem Gesichtspunkte aus sind auch die nahen Beziehungen zwischen Cholesterin und Cholsäure von grossem Interesse.

Bei Reduktion des Cholesterins und des, dem Cholesterin entsprechenden Ketons, des Cholestenons, mit metallischem Natrium in amylalkoholischer Lösung erhielten DIELS und ABDERHALDEN zwei isomere Dehydrocholesterine, C27 H48O,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholestanol, von denen das erstgenannte mit einem von Neuberg und RAUCHWERGER 1) ebenfalls mit Natrium in amylalkoholischer Lösung erhaltenen Dehydrocholesterin identisch sein dürfte. Die Identität des a-Cholestanols mit dem unten zu besprechenden Koprosterin wird von NEUBERG als nicht unwahrscheinlich bezeichnet, von Diels und Abderhalden dagegen in Abrede gestellt.

Reduktion des Cholesterins

Das Cholesterin kommt in geringer Menge in fast allen tierischen Säften und Flüssigkeiten vor. Im Harne ist es jedoch nur sehr selten und immer nur in sehr geringer Menge gefunden worden. Es findet sich auch in den verschiedensten Geweben und Organen — besonders reichlich in dem Gehirne und dem Nervensysteme - ferner in Eidottern, Sperma, Wollfett (neben Isocholesterin), in der Hautsalbe, in dem Darminhalte, den Exkrementen und dem Me-Vorkommen konium. Pathologisch kommt es besonders in Gallensteinen, ferner in Atherombälgen, Eiter, Tuberkelmasse, alten Transsudaten, Zystenflüssigkeiten, Auswurf, und Geschwülsten vor. Das Cholesterin kommt nicht überall frei, sondern wie im Wollfett, Blut, Lymphe, Vernix caseosa und Epidermisbildungen zum Teil als Fettsäureester vor. Im Pflanzenreiche hat man mehrere Arten von Cholesterin, die man Phytosterine nennt, gefunden.

des Chole sterins.

> Das Cholesterin, wie es aus warmem Alkohol beim Erkalten auskristallisiert oder in alten Transsudaten u. dgl. vorkommt, enthält ein Mol. Kristallwasser, schmilzt bei 145° C und stellt ungefärbte, durchsichtige Tafeln dar, deren Ränder und Winkel nicht selten ausgebrochen erscheinen und deren spitze Winkel oft 76° 30' oder 87° 30' betragen. In grösserer Menge gesehen, erscheint es als eine weisse, perlmutterglänzende, aus fettig sich anfühlenden Blättchen bestehende Masse.

Cholesterinkristalle.

> Das Cholesterin ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Von siedender Alkalilauge wird es weder gelöst noch verändert. In siedendem Alkohol löst es sich leicht und kristallisiert beim Erkalten aus. leicht in Äther, Chloroform und Benzol und löst sich ferner auch in flüchtigen und fetten Ölen. Von gallensauren Alkalien wird es auch in geringer Menge

Eigenschaften.

<sup>1)</sup> SALKOWSKI-Festschrift 1904 und NEUBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 39.

Reines, trockenes Cholesterin in einem trockenen Probierröhrchen mit 2 bis 3 Tropfen Propionsaureanhydrid über kleiner Flamme geschmolzen, liefert eine Masse, die beim Abkühlen zuerst violett, dann blau, grün, orange, karminrot und zuletzt kupferrot erscheint. Am besten ist es, die Musse an einem Glasstab bis zum neuen Schmelzen zu erhitzen und dann den Glasstab während des Abkühlens vor einem dunklen Hintergrunde zu betrachten (OBERMÜLLER).

SCHIFFS Reaktion. Bringt man ein wenig Cholesterin mit ein paar Tropfen eines Gemenges von 2 bis 3 Vol. konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure und einem Volumen mässig verdünnter Eisenchloridlösung in eine Porzellanschale und dampft vorsichtig über einer kleinen Flamme zur Trockne ein, so erhält man einen zuerst rotvioletten und dann blauvioletten Rückstand.

Verdunstet man eine kleine Menge Cholesterin mit einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure zur Trockne, so erhält man einen gelben Fleck, welcher von Ammoniak und Natron-

lauge tief orangerot wird (nicht charakteristische Reaktion). Koprosterin nennt Bondzynski ein von ihm aus Menschenfäzes isoliertes Cholesterin,

welches, wie es scheint, schon früher in unreinem Zustande von FLINT als Sterkoria dar-gestellt worden ist. Das Koprosterin löst sich in kaltem, absolutem Alkohol und sehr leicht prosterin in Ather, Chloroform und Benzol. Es kristallisiert in feinen Nadeln, schmilst bei  $95-96^{\circ}$  C, d Hippo-nach HAUSMANN 1) bei  $89-90^{\circ}$ , und ist rechtsdrehend, ( $\alpha$ ) D =  $+24^{\circ}$ . Es gibt die Farbenprosterin. reaktionen des Cholesterins, obwohl mit einigen Abweichungen, gibt aber nicht die Reaktion mit Propionsäureanhydrid. Nach BONDZYKSEI und HUMNICKI ist es ein Dihydocholesterin, von der Formel C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O, welches im Darme des Menschen durch Reduktion des gewöhnlichen Cholesterins entsteht. In den Fäzes vom Pferde fanden BONDZYNSKI und HUMNICKI ein anderes, noch wasserstoffreicheres Cholesterin, das Hippokoprosterin, von der Formel C27H54O.

Isocholesterin hat SCHULZE<sup>2</sup>) ein Cholesterin von der Formel C26H43OH genannt,

welches im Wollfett vorkommt und infolgedessen in reichlicher Menge in dem sogenannten Lanolin enthalten ist. Gibt die Reaktion von LIEBERMANN-BURCHARD, nicht aber die von

SALKOWSKI. Schmelzpunkt 138-138,5°.

Spongosterin hat HENZE<sup>3</sup>) ein von ihm aus einem Kieselschwamm isoliertes Cholesterin genannt. Es ähnelt sehr dem Cholesterin, ist aber weder mit ihm noch mit den Phytosterinen identisch. Es gibt die LIEBERMANN-BURCHARDsche Reaktion und ebenso die Reaktion von Salkowski, obwohl mit weniger schon roter Farbe. Die OBERMULLERsche Reak-

tion fällt negativ aus. Die sp. Drehung (a)  $\frac{25}{D} = 19,59^{\circ}$ .

Die Cholesterine gehören zu den sogen. Lipoiden, denen man, wie schon in dem Vorigen (Kap. 5 und 6) angegeben wurde, eine grosse Bedeutung als Bestandteile der äusseren Hülle der Erythrozyten und der Zellen überhaupt zuerkennt. In dieser Hinsicht ist das Cholesterin von besonderem Interesse für iolesterin die Hämolyse, indem es nämlich, wie Ransom gezeigt hat, die hämolytische Wirkung des Saponins aufheben und also eine gewisse Schutzwirkung im Tierkörper entfalten kann. Diese entgiftende Wirkung des Cholesterins wird, wie HAUSMANN gefunden hat, durch Besetzung der Hydroxylgruppe aufgehoben. Die Verbindung zwischen Cholesterin und Saponin ist übrigens nach MADSEN und Noguchi eine lockere.

Zur Darstellung des Cholesterins benützt man am besten die sogenannten Cholesterinsteine. Das erst mit Wasser ausgekochte Pulver wird wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Das aus der warm filtrierten Lösung beim Erkalken aus-

- 1) BONDZYNSKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29; B. u. HUMNICKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; FLINT, ebenda 23; P. MÜLLER, ebenda 29; HAUSMANN, HOFMEISTERS Beiträge 6.
- 2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 6; Journ. f. prakt. Chem. N. F. 25 und Zeitschr. f. physiol, Chem. 14, S. 522. Vergl. auch SCHULZE u. J. BARBIERI, Journ. f. prakt. Chem. N. F. 25, S. 159 Über die Formel des Isocholesterins vergl man DARMSTÄDTER u. LIFSCHÜTZ, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 31 und E. SCHULZE, ebenda S. 1200.
  - 3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41,
- 4) RANSOM, Deutsch, med. Wochenschr. 1901; HAUSMANN, HOFMEISTERS Beiträge 6; MADSEN u. NOGUCHI, Kgl. Dansk. Vidensk. Selskabs Forh. 1904.

Isoolesterin.

Spongo-sterin.

saponin.

kristallisierte Cholesterin kocht man mit einer Lösung von Kalihydrat in Alkohol, um das verunreinigende Fett zu verseifen. Nach dem Verdunsten des Alkohols extrahiert man aus dem Rückstande das Cholesterin mit Äther, wobei die Seifen ungelöst zurückbleiben, filtriert, dunstet den Äther ab und reinigt das Cholesterin Darste durch Umkristallisieren aus Alkohol-Äther. Aus Geweben und Flüssigkeiten extrahiert man das Cholesterin erst mit Äther zusammen mit dem Fette und verfährt dann weiter nach RITTER¹). Das Wesentlichste seiner Methode besteht darin, dass, nach dem Verseifen des Fettes mit Natriumalkoholat und Verdunsten des Alkohols, mit Na Cl nach Wasserzusatz eingetrocknet und die getrocknete pulverisierte Masse mit Äther erschöpft wird. Nach Verdunsten des Äthers löst man den Rückstand in möglichst wenig Alkohol und scheidet das Cholesterin durch Wasserzusatz aus. In Transsudaten und pathologischen Gebilden erkennt man es gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope.

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 84.

## Neuntes Kapitel.

## Die Verdauung.

Die Verdauung hat zur Aufgabe, die zur Ernährung des Körpers brauch-

baren Bestandteile der Nahrung von den unbrauchbaren zu trennen und jene in eine Form überzuführen, welche die Aufnahme derselben aus dem Darmkanale ins Blut und ihre Verwendung für die verschiedenen Zwecke des Organismus ermöglicht. Hierzu ist nicht nur eine mechanische, sondern auch eine chemische Arbeit erforderlich. Jene Art von Arbeit, welche wesentlich durch Verdauung die physikalischen Eigenschaften der Nahrung bedingt ist, besteht in einem Zerreissen, Zerschneiden, Zerquetschen oder Zermalmen der Nahrung, während diese dagegen hauptsächlich das Überführen der Nahrungsstoffe in eine lösliche, resorbierbare Form und die Spaltung derselben in für die tierische Synthese brauchbare, einfachere Verbindungen zur Aufgabe hat. Die Auflösung der Nährstoffe kann in einigen Fällen mit Hilfe von Wasser allein gescheben; in den meisten Fällen dagegen ist eine chemische, durch die sauren oder alkalischen, von den Drüsen abgesonderten Säfte vermittelte Umsetzung und Spaltung hierzu erforderlich. Eine Besprechung der Verdauungsvorgänge vom chemischen Gesichtspunkte aus muss deshalb auch vor allem die Verdauungssäfte, ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung wie auch ihre Wirkung auf die Nahrungs- und Genussmittel gelten.

## I. Die Speicheldrüsen und der Speichel.

Die Speicheldrüsen sind teils Eineissdrüsen (Parotis bei Menschen und Säugetieren, Submaxillaris beim Kaninchen), teils Schleimdrüsen (ein Teil der kleinen Drüsen in der Mundhöhle, die Glandula sublingualis und submaxillaris bei vielen Tieren) und teils *gemischte Drüsen* (Glandula submaxillaris beim Albuminund Muzindrüsen. ... Limit in Little Zellen, welche reich
drüsen. ... Little Zellen, welche reich an Eiweiss sind, aber kein Muzin enthalten. Die Alveolen der Muzindrüsen enthalten muzinreiche, eiweissarme Zellen; daneben kommen aber in der Sub-

Aufgabe der

maxillaris und Sublingualis auch eiweissreiche, in verschiedener Weise angeordnete Zellen vor. Nach den Analysen von OIDTMANN 1) enthalten die Speicheldrüsen beim Hunde rund 790 p. m. Wasser, 200 p. m. organische und 10 p. m. anorganische Substanzen. Unter den festen Stoffen hat man Muzin und Eiweiss, Nukleoproteide, Nuklein, Enzyme und Zymogene derselben, Extraktivstoffe, Leuzin, Xanthinkörper und Mineralstoffe gefunden.

Das Vorkommen eines Muzinogens ist nicht bewiesen. Nach vollständigem Entfernen Muzin von allem Muzin fand E. HOLMGREN<sup>2</sup>) in den Submaxillarisdrüsen vom Rinde kein Muzinogen Subs aber ein muzinähnliches Glykonukleoproteid.

Der Speichel ist ein Gemenge von den Sekreten der obengenannten Drüsengruppen, und es dürfte deshalb auch passend sein, erst ein jedes der verschiedenen Sekrete für sich und dann den gemischten Speichel zu besprechen.

Der Submaxillarisspeichel kann beim Menschen leicht durch Einführung einer Kanüle durch die Papillaröffnung in den Whartonschen Ausführungsgang aufgefangen werden.

Der Submaxillarisspeichel hat nicht immer dieselbe Zusammensetzung oder Beschaffenheit, was, wie Versuche an Tieren gezeigt haben, wesentlich von den Verhältnissen, unter welchen die Sekretion stattfindet, abhängig ist. Die Absonderung ist nämlich teils - durch in der Chorda tympani verlaufende Fazialisfasern — von dem zerebralen, teils — durch in die Drüse mit den Gefässen vers hineintretende Fasern — von dem sympathischen Nervensysteme abhängig. von In Übereinstimmung hiermit unterscheidet man auch zwei verschiedene Arten spei von Submaxillarissekret, nämlich Chorda- und Sympathikusspeichel. kommt noch eine dritte Art von Speichel, der sog. paralytische Speichel, welcher nach Vergiftung mit Curare oder nach Durchschneidung der Drüsennerven abgesondert wird.

Der Unterschied zwischen Chorda- und Sympathikusspeichel (beim Hunde) bezieht sich hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung und er besteht darin, dass der weniger reichlich abgesonderte Sympathikusspeichel mehr dickflüssig, zähe und reich an festen Stoffen, besonders Muzin, als der reichlich abgesonderte Chordaspeichel ist. Nach ECKHARD<sup>8</sup>) hat der Chordaspeichel des Hundes ein spez. Gewicht von 1,0039-1,0056 und einen Gehalt von 12 bis 14 p. m. festen Stoffen. Der Sympathikusspeichel dagegen hat ein spez. Ge- zwis Der Gefrierpunkt Symi wicht von 1,0075-1,018 mit 16-28 p. m. festen Stoffen. des durch elektrische Reizung erhaltenen Chordaspeichels beim Hunde wechselt nach Nolf bei einem Gehalte von 3,3-6,5 p. m. Salzen und 4,1-11,5 p. m. organischen Stoffen zwischen  $\Delta = -0.193^{\circ}$  und  $-0.396^{\circ}$ , und der osmotische

<sup>1)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732. Die da angeführten Zahlen: bezw. 790,30, 204,56 und 15,14 geben zusammen nicht 1000, sondern 1010 Teile.

<sup>2)</sup> Upsala Läkaref, Förh. (N. F.) 2, auch MALYs Jahresber. 27.

<sup>8)</sup> Zit. nach KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 7.

<sup>4)</sup> Vergl. MALYs Jahresber. 81, S. 494.

Druck ist durchschnittlich ein wenig höher als die Hälfte des osmotischen Druckes des Blutserums. Der spontan abgesonderte Submaxillarisspeichel ist gewöhnlich etwas verdünnter. Auch andere Forscher, wie Asher und Cutter 1) haben gefunden, dass der osmotische Druck des Submaxillarisspeichels bedeutend niedriger als der des Blutes ist. Die Gase des Chordaspeichels sind von Pflüger?) untersucht worden. Er fand 0,5-0,8 p. c. Sauerstoff, 0,9-1,0 p. c. Stickstoff und 64,73-85,13 p. c. Kohlensäure bei 0° und 760 m. m. Die Hauptmasse der Kohlensäure ist fest chemisch gebunden.

Submaxil-

Beim Menschen hat man bisher die zwei obengenannten Arten des Submaxillarissekretes nicht gesondert studieren können. Die Absonderung wird bei ihm durch psychische Vorstellungen, durch Kaubewegungen und durch Reizung der Mundschleimhaut, besonders mit sauer schmeckenden Stoffen, hervorgerufen, Der Submaxillarisspeichel des Menschen ist gewöhnlich klar, ziemlich dünnlaris-peichel des flüssig, ein wenig fadenziehend und leicht schäumend. Die Reaktion ist gegen Lackmus alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002-1,003 und der Gehalt an festen Stoffen 3,6-4,5 p. m. 3). Als organische Bestandteile hat man Muzin, Spuren von Eiweiss und diastatischem Enzym, welch letzteres bei mehreren Tieren fehlt, gefunden. Die anorganischen Stoffe sind Alkalichloride, Natrium- und Magnesiumphosphat nebst Bikarbonaten von Alkalien und Kalzium. Rhodankalium kommt in diesem Speichel vor.

Sublingua-

Der Sublingualisspeichel. Die Absonderung dieses Speichels steht ebenfalls unter dem Einflusse des zerebralen und des sympathischen Nervensystemes. Der nur in spärlicher Menge abgesonderte Chordaspeichel enthält zahlreiche Speichelkörperchen, ist aber sonst durchsichtig und sehr zähe. Er reagiert alkalisch und hat nach HEIDENHAIN 1) 27,5 p. m. feste Bestandteile (beim Hunde).

Das Sublingualissekret des Menschen ist klar, schleimähnlich, stärker alkalisch als der Submaxillarisspeichel. Es enthält Muzin, diastatisches Enzym und Rhodanalkali.

Der Mundschleim kann nur von Tieren nach dem von Bidder und SCHMIDT angewendeten Verfahren (Unterbindung der Ausführungsgänge sämtlicher grossen Speicheldrüsen und Absperrung ihres Sekretes von der Mundhöhle) rein gewonnen werden. Die Menge der unter diesen Verhältnissen abgesonderten Flüssigkeit ist (beim Hunde) so äusserst gering, dass die genannten Forscher im Laufe von einer Stunde nicht mehr als etwa 2 g Mundschleim erhalten konnten. Der Mundschleim ist eine dicke, fadenziehende, sehr zähe, muzinhaltige Flüssigkeit, welche reich an Formelementen, vor allem Plattenepithelzellen, Schleimzellen und Speichelkörperchen ist. Die Menge der festen Stoffe in dem Mundschleime des Hundes beträgt nach Bidder und Schmidt ) 9,98 p. m.

schleim.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 40.

<sup>2)</sup> PFLÖGERS Arch. 1.

<sup>3)</sup> Vergl. MALY, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung in L. HERMANNS Handbuch 5, T. 2, S. 18. In diesem Artikel findet man auch die einschlägige Literatur.

<sup>4)</sup> Studien d. physiol. Instituts zu Breslau, Heft 4.

<sup>5)</sup> Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau u. Leipzig 1852, S. 5.

Der Parotisspeichel. Auch die Absonderung dieses Sekrets wird teils von dem zerebralen Nervensysteme (N. glossopharyngeus) und teils von dem sympathischen vermittelt. Die Absonderung kann durch psychische Einflüsse und durch Reizung der Drüsennerven, sei es direkt (bei Tieren) oder reflektorisch durch chemische oder mechanische Reizung der Mundschleimhaut, hervorgerufen werden. Unter den chemischen Reizmitteln nehmen die Säuren den ersten Rang ein. Das Kauen übt auch einen starken Einfluss auf die Absonderung des Parotissekretes aus, was besonders deutlich bei einigen Pflanzenfressern zu sehen ist.

Parotisspeichel vom Menschen kann durch Einführen einer Kanüle in den Ductus Stenonianus leicht aufgesammelt werden. Dieser Speichel ist dünnflüssig, schwächer alkalisch als der Submaxillarisspeichel (die ersten Tropfen sind bisweilen neutral oder sauer), ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er enthält ein wenig Eiweiss, aber - was aus dem Baue der Drüse zu erwarten ist - kein Muzin. Er enthält auch ein diastatisches Enzym, welches dagegen bei mehreren Tieren fehlt. Der Gehalt an festen Stoffen schwankt Pa zwischen 5 und 16 p. m. Das spez. Gewicht ist 1,003—1,012. Rhodanalkali in scheint, wenn auch nicht konstant, vorzukommen. In menschlichem Parotisspeichel fand Külz<sup>1</sup>) in Maximo 1,46 p. c. Sauerstoff, 3,8 p. c. Stickstoff und im ganzen 66,7 p. c. Kohlensäure. Die Menge der festgebundenen Kohlensäure war 62 p. c.

Die Menge und Zusammensetzung des Speichels sowohl von den Muzinwie von den Eiweissdrüsen ist, wie PAWLOW?) und seine Schüler gezeigt haben, beim Hunde in hohem Grade abhängig von der psychischen Erregung, aber auch von der Art der in die Mundhöhle eingeführten Stoffe, und es findet eine Adaptation der Drüsen für verschiedene mechanische und chemische Reize statt. Unter dem Einflusse von harten und trockenen Nahrungsmitteln sondern die Drüsen eine reichliche Menge Speichel ab, während bei wasserreicher Nahrung die Absonderung bedeutend geringer ist und der Menge des in den Nahrungsmitteln enthaltenen Wassers sich anpasst. Eine Ausnahme von dieser Regel spi macht die Milch, welche eine reichlichere Speichelabsonderung als das Fleisch dess hervorruft. Dies soll aber im Interesse der Verdauung sein, indem nämlich die mit Speichel gemischte Milch im Magen nicht zu einer kompakten Masse gerinnt, sondern in feiner verteiltem, leichter verdaulichem Zustande sich aus-Bei Einwirkung von stark reizenden chemischen Stoffen wird der Speichel in Mengen, welche der Stärke des Reizes entsprechen, abgesondert. Die reizende Substanz wird hierdurch verdünnt, und die Mundhöhle gleichsam ausgewaschen. Eingabe von Säuren ruft die Absonderung eines dünnen, muzinarmen Speichels in solcher Menge hervor, die zur Neutralisation der Säure er-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 28.

<sup>2)</sup> Arch. internation. de Physiol. I 1904. Vergl. auch NEILSON u. TERRY, Amer. Jeurn. of Physiol. 15. Etwas abweichende Angaben von der Anpassung der Drüsensekrete an das Bedürfnis (beim Menschen) findet man bei ZEBROVEKI, PFLÜGERS Arch. 110.

forderlich ist, während die Drüsen bei Einführung von Nahrung einen an Muzin und diastatischem Enzym reicheren Speichel absondern.

Der gemischte Mundspeichel ist beim Menschen eine farblose, schwach opalisierende, ein wenig fadenziehende, leicht schäumende Flüssigkeit ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er ist von Epithelzellen, Schleim- und Speichelkörperchen, oft auch von Residuen der Nahrung getrübt. Wie der Submaxillaris- und der Parotisspeichel überzieht er sich an der Luft mit einer, aus Kalziumkarbonat mit ein wenig organischer Substanz bestehenden Haut oder wird allmählich etwas trübe. Die Reaktion ist regelmässig alkalisch auf Lack-Die Stärke der Alkaleszenz schwankt indessen so bedeutend, nicht nur Gemischter bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum zu verschiedenen Tageszeiten, dass die Angaben über die mittlere Alkaleszenz wenig belehrend sind. Nach CHITTENDEN und ELY entspricht sie einer Lösung von 0,8 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>8</sub>, nach COHN einer von 0,2 p. m. Nach FOA ist die wirkliche Alkalinität (OH-Ionen-Konzentration) stets bedeutend geringer als die titrimetrisch gefundene, und die elektrometrisch bestimmte Reaktion ist sehr annähernd neutral. Die Reaktion kann auch sauer sein, was nach STICKER einige Zeit nach den Mahlzeiten der Fall sein soll, eine Angabe, die jedoch wenigstens nicht für alle Individuen zutrifft. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,002 und 1,008 und die Menge der festen Stoffe zwischen 5-10 p. m. Nach COHN1) ist J als Mittel =  $-0.20^{\circ}$  und der Gehalt an NaCl als Mittel 1.6 p. m. Die festen Stoffe bestehen, abgesehen von den schon genannten Formbestandteilen, aus Eiweiss, Muzin, Oxydasen<sup>2</sup>), den zwei Enzymen Ptyalin und Maltase und Mineralstoffen. Auch Harnstoff soll ein normaler Bestandteil des Speichels sein. Die Mineralstoffe sind Chloralkalien, Bikarbonate von Alkalien und Kalzium, Phosphate, Spuren von Sulfaten, Nitriten, Ammoniak und Rhodanalkali, dessen Menge nach Munk und anderen rund etwa 0,1 p. m. beträgt. Bei Nichtrauchern hat man kleinere Mengen 0,03 - 0,04 p. m. gefunden (Schneider, Krüger)3), während bei Gewohnheitsrauchern die Rhodanmenge bis auf 0,2 p. m. steigen kann (FLECKSEDER) 8).

Gemischter Speichel.

speichel.

Der Nachweis des Rhodanalkalis, welches, wenn auch nicht ganz konstant, in dem Speichel des Menschen und einiger Tiere vorkommt, kann leicht in der Weise geführt werden, dass der Speichel mit Salzsäure angesäuert und dann mit einer sehr verdünnten Lösung von Eisenchlorid versetzt wird. Der Kontrolle halber muss dabei jedoch, bei Gegenwart von sehr kleinen Mengen, eine andere Probe mit derselben Menge angesäuerten Wassers und Eisenchlorid damit verglichen werden. Andere Methoden sind von Gscheidlen, Solera und Ganassini

Nachweis des Rhodan alkalis.

<sup>1)</sup> CHITTENDEN u. ELY, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 16, ref. S. 974; CHITTENDEN u. RICHARDS, Americ. Journ. of Physiol. 1, 1898; Foa, Compt. rend. soc. biol. 58; STICKER, Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 8, 8, 237; COHN. Deutsch. Med. Wochenschr. 1900.

<sup>2)</sup> BOGDANOW-BERESOWSKI, Zit. nach Bioch. Zentralbl. 2, S. 653.

<sup>3)</sup> MUNK, VIRCHOWS Arch. 69; SCHNEIDER, Amer. Journ. of Physiol. 5; KRÜGER, Zeitschr. f. Biologie 37; FLECKSEDER, Zentralbl. f. innere Med. 1905. Bezüglich Schwankungen in dem Gehalte des Speichels an verschiedenen Bestandteilen, auch Rhodan, vergl. man FLECKSEDER I. c. und TEZNER, Arch. internation. de Physiol. 2.

angegeben worden. Die quantitative Bestimmung kann man nach der Methode von J. Munk 1) ausführen.

Ptyalin oder Speicheldiastase nennt man das amylolytische Enzym des Speichels. Dieses Enzym findet sich in dem Speichel des Menschen<sup>2</sup>), aber nicht in dem aller Tiere, insbesondere nicht bei den typischen Karnivoren. Es kommt nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei neugeborenen Kindern vor. Den Angaben von Zweifel entgegen, soll dies nach Berger<sup>3</sup>) nicht nur für die Parotisdrüse sondern auch für die Muzindrüsen Geltung haben.

Ptya

Beim Pferde enthält der Speichel (Parotisspeichel), nach H. GOLDSCHMIDT 4), nicht fertiges Ptyalin, sondern das Zymogen desselben, während bei anderen Tieren und beim Menschen das Ptyalin bei der Sekretion aus dem Zymogen entsteht. Beim Pferde wird das Zymogen beim Kauen der Speisen in Ptyalin übergeführt, und der Anstoss hierzu scheint von Bakterien auszugehen. Durch Ausfällung mit Alkohol geht das Zymogen ebenfalls in Ptyalin über.

Das Ptyalin ist bisher nicht in reinem Zustande isoliert worden. reinsten erhält man es nach der Methode von COHNHEIM<sup>5</sup>), welche darin besteht, dass man es erst mit Kalziumtriphosphat mechanisch niederreisst, dann Rein den Niederschlag mit Wasser auswäscht, wobei das Ptyalin vom Wasser gelöst stellur wird, und endlich mit Alkohol fällt. Zum Studium oder zur Demonstration der Wirkungen desselben kann man einen Wasser- oder Glyzerinauszug der Speicheldrüsen oder einfacher den Speichel selbst benutzen.

Das Ptyalin ist wie andere Enzyme durch seine Wirkung charakterisiert. Diese besteht darin, dass es Stärke in Dextrine und Zucker überführt. hierbei stattfindenden Vorgang stellt man sich oft in folgender Weise vor. dem ersten Stadium tritt lösliche Stärke, Amidulin, auf. Aus dem Amidulin entsteht durch hydrolytische Spaltung Erythrodextrin und Zucker. Das Erythrodextrin spaltet sich dann in ein Achroodextrin a und Zucker. Aus diesem Achroodextrin entsteht durch Spaltung das Achroodextrin & und Zucker, und endlich spaltet sich das letztgenannte Achroodextrin in Zucker und Achroodextrin y. Andere Forscher erklären aber den Vorgang anders (vergl. Kap. 3) und man ist hierüber noch nicht im klaren. Über den hierbei entstehenden Zucker ist wiri man dagegen zu grösserer Klarheit gelangt. Während man längere Zeit den auf Si aus Stärke und Glykogen entstehenden Zucker als Traubenzucker bezeichnete, zeigten nämlich erst Seegen und O. Nasse, dass diese Annahme nicht richtig MUSCULUS und v. MERING zeigten darauf, dass der bei der Einwirkung von Speichel, Pankreasferment und Diastase auf Stärke und Glykogen gebildete Zucker zum allergrössten Teil aus Maltose besteht, was später von Brown und

<sup>1)</sup> GSCHEIDLEN, MALYS Jahresber. 4; SOLERA vergl. ebenda 7 u. 8; MUNK l. c.; GANASSINI, Biochem. Zentralbl. 2, S. 361.

<sup>2)</sup> Über Schwankungen in dem Ptyalingehalte des menschlichen Speichels vergl. man HOFBAUER, Zentralbl. f. Physiol. 10 und CHITTENDEN u. RICHARDS l. c.; SCHTLE, MALYS Jahresber. 29; TEZNER 1. c.

<sup>8)</sup> ZWRIFEL, Untersuch. über den Verdauungsapparat der Neugeborenen, Berlin 1874; BERGER, vergl. MALYS Jahresber. 80, S. 399.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

<sup>5)</sup> VIRCHOWS Arch. 28.

HERON bestätigt wurde. Endlich haben auch E. KÜLZ und J. VOGEL¹) den Beweis geliefert, dass bei der Saccharifikation der Stärke und des Glykogens Isomaltose, Maltose und etwas Dextrose in je nach der Fermentmenge und der Versuchsdauer etwas wechselnden Mengen entstehen. Die Glukosebildung scheint indessen nur das Produkt einer Invertierung der Maltose durch die Maltase zu sein (TEBB, RÖHMANN und HAMBURGER²).

Ptyalinwirkung.

Über die Wirkung des Ptyalins bei verschiedener Reuktion liegen zahlreiche Untersuchungen vor 3). Natürlicher, alkalisch reagierender Speichel wirkt kräftig, aber nicht so kräftig wie neutralisierter. Noch kräftiger kann der Speichel unter Umständen bei äusserst schwach saurer Reaktion wirken, und nach CHITTENDEN und Smith wirkt er besser, wenn man soviel Salzsäure zusetzt, dass das vorhandene Eiweiss damit gesättigt wird, als wenn man einfach neutralisiert. Wenn aber das so gebildete Säureeiweiss einen gewissen Gehalt übersteigt, so wird die diastatische Wirkung abgeschwächt. Zusatz von Alkali zu dem Speichel setzt die diastatische Wirkung herab, durch Neutralisation mit einer Säure, auch Kohlensäure, wird aber die verzögernde oder hemmende Wirkung des Alkalis aufgehoben. Nach SCHIERBECK wirkt die Kohlensäure auch in neutralen Flüssigkeiten befördernd, nach Ebstein dagegen in der Regel hemmend ein. Sowohl organische wie anorganische Säuren können, in genügender Menge zugesetzt, die Wirkung des diastatischen Enzymes vollständig hemmen. Derjenige Säuregrad, bei welchem diese Wirkung eintritt, ist nicht für eine bestimmte Säure stets derselbe, sondern er hängt von dem Fermentgehalte ab, und zwar so, dass derselbe Säuregrad bei höherem Fermentgehalte ceteris paribus schwächer hemmend als bei einem niedrigeren Fermentgehalte wirkt. Von besonderer physiologischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht die Salzsäure, welche schon in sehr geringer Menge, 0.03 p. m., die Zuckerbildung verhindern kann. Salzsäure hat übrigens nicht nur die Fähigkeit, die Zuckerbildung zu verhindern, sondern sie zerstört auch, wie LANGLEY, NYLEN u. a. gezeigt haben, das Enzym gänzlich, was mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung des Speichels von Wichtigkeit ist. Von Interesse ist ferner, dass die gekochte Stärke (der Kleister) rasch, die ungekochte dagegen nur langsam verzuckert Verschiedene Arten von ungekochter Stärke werden übrigens ungleich rasch umgesetzt.

auf die Wirkung desPtyalins.

Einfluss der

Reaktion

Über die Geschwindigkeit, mit welcher das Ptyalin wirkt, liegen mehrere

<sup>1)</sup> SEEGEN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876 und PFLÜGERS Arch. 19; NASSE, ebenda 14; MUSCULUS u. v. MERING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; BROWN u. HERON, LIEBIGS Annal. 199 u. 204; KÜLZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biologie 31.

<sup>2)</sup> TEBB, Journ. of Physiol. 15; RÖHMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27; HAMBURGER, PFLÜGERS Arch. 60.

<sup>3)</sup> Vergl. Hammarsten, Malys Jahresber. 1; Chittenden u. Griswold, ebenda 11; Langley, Journ. of Physiol. 8, Nylén, Malys Jahresber. 12; Chittenden u. Ely, ebenda; Langley u. Eves, Journ. of Physiol. 4; Chittenden u. H. Smith, Yale College, Studies. 1, New Haven 1885; Schlesinger, Virchows Arch. 125; Schlerbeck, Skaud. Arch. f. Physiol. 8; Ebstein u. C. Schulzk, Virchows Arch. 184; Kübel, Pflügers Arch. 76.

Reihen von Untersuchungen vor, wobei man, wie bei Prüfung der Enzymwirkungen im allgemeinen, bisher meistens als Mass der Geschwindigkeit nicht die verschiedenen Zeiten gleicher chemischer Wirkung, sondern die in gleichen Zeiten umgesetzten Substanzmengen gewählt hat. Wenn auch die Resultate bisweilen etwas divergieren, hat man jedoch hierbei als hauptsächlichste Resultate folgendes gefunden. Die Geschwindigkeit wächst, wenigstens unter sonst günstigen Verhältnissen, mit der Enzymmenge und, bis etwas über + 40 °C, mit steigender Temperatur. Fremde Zusätze, wie Metallsalze 1), üben eine verschiedene Wirkung aus. Einige Salze wirken ausschliesslich und schon in kleinen Mengen (HgCl, z. B. schon bei Gegenwart von nur 0,05 p. m. vollständig) hemmend. Andere, wie das Magnesiumsulfat, zeigen in kleinen Mengen (0,25 p. m.) eine Rini fördernde, in grösseren Mengen (5 p. m.) eine hemmende Wirkung. Gegenwart denet ständ von Pepton kann nach CHITTENDEN und SMITH u. a. günstig auf die Zucker-die Pi bildung einwirken. Die Anhäufung der amylolytischen Zersetzungsprodukte wirkt dagegen hemmend auf die Wirkung des Speichels ein. Dies hat vor allem SH. LEA<sup>2</sup>) durch besondere Versuche bewiesen. Er hat nämlich Parallelversuche mit Verdauung im Reagenzglase und im Dialysator angestellt und dabei gefunden, dass bei Entfernung der amylolytischen Zersetzungsprodukte durch Dialyse nicht nur die Zuckerbildung rascher von statten ging, sondern auch bedeutend mehr Maltose und weniger Dextrin gebildet wurden.

Um die Wirkung des Speichels oder des Ptyalins auf Stärke zu zeigen, kann man die drei gewöhnlichen Zuckerproben, die Mooresche oder die Trommersche Probe oder die Wismutprobe benutzen (vergl. Kap. 3). Dabei ist es jedoch Nach der Kontrolle halber notwendig, den Kleister und den Speichel zuerst auf die wirk Abwesenheit von Zucker zu prüfen. Man kann auch durch Prüfung mit Jod die stufenweise Umwandlung der Stärke in Amidulin, Erythrodextrin und

Achroodextrin verfolgen.

Die Maltase kommt in dem Speichel in nur geringer Menge vor. Sie führt die Maltose in Glukose über. Nach STICKER 3) hat der Speichel auch die Fähigkeit, aus dem schwefelhaltigen Öle von Rettich, Radischen, Zwiebel und einigen anderen Küchengewächsen Schwefelwasserstoff abzuspalten.

Die quantitative Zusammensetzung des gemischten Speichels muss natürlich aus mehreren Gründen, nicht nur infolge individueller Verschiedenheiten, sondern auch infolge einer bei verschiedenen Gelegenheiten ungleichen Beteiligung der verschiedenen Drüsen an der Sekretion nicht unbedeutend wechseln können. Als Beispiele von der Zusammensetzung des menschlichen Speichels werden hier einige Analysen angeführt. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

<sup>1)</sup> Vergl. hierüber besonders O. NASSE in PFLÜGERS Arch. 11 und CHITTENDEN und PAINTER, Yale College. Studies. 1, New Haven 1885; KÜBEL, PFLÜGERS Arch. 76.

<sup>2)</sup> Journal of Physiol. 11.

<sup>8)</sup> Münch. med. Wochenschr. 48.

			BERZELIUS	JACUBO. WITSCH	Frerichs	TIEDEMANN und GMELIN	HERTER	LEHMANN	HAMMER- BACHER')
	Wasser		9 <b>92,</b> 9 7,1	995,16 4,84	994,1 5,9	988,3 11,7	994,7 5,3	3,58,4	994,2 5,8
ammen- ung des eichels.		•		,		**,*	0,0	in filtriertem Speichel	
	Schleim und Epithel	•  i	1,4	1,62	2,13		i		2,2
	Lösliche organ. Substanz (Ptyalin älterer Forsche	r)	3,8	1,34	1,42		3,27		1,4
	Rhodanalkali	.		0,06	0,10		, i	0,064-0,09	0,04
	Salze	.	1,9	1,82	2,19		1,30		2,2

1000 Teile Asche von menschlichem Speichel enthielten in den Analysen von Hammer-Bacher 457,2 Kali, 95,9 Natron, 50,11 Eisenoxyd, 1,55 Magnesiumoxyd, 63,8 Schwefelsäure (SO<sub>3</sub>), 188,48 Phosphorsäure (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) und 183,52 Chlor.

Die Menge des während 24 Stunden vom Menschen abgesonderten Speichels lässt sich nicht genau bestimmen, ist aber von BIDDER und SCHMIDT zu 1400 bis 1500 g berechnet worden. Am lebhaftesten ist die Absonderung während der Mahlzeit. Nach den Berechnungen und Bestimmungen von Tuczek<sup>2</sup>) soll beim Menschen 1 g Drüse während des Kauens etwa 13 g Sekret im Laufe von einer Stunde liefern können. Diese Zahl stimmt mit den bei Tieren pro 1 g Drüse gefundenen Mittelzahlen, 14,2 g beim Pferde und 8 g bei Rindern, ziemlich genau überein. Die Menge des Sekretes pro eine Stunde kann also 8—14 mal grösser als die ganze Drüsenmasse sein, und es gibt wohl auch, soweit bisher bekannt, im ganzen Körper keine Drüse — die Nieren nicht ausgenommen — deren absondernde Fähigkeit unter physiologischen Verhältnissen derjenigen der Speicheldrüsen gleichkommt. Eine ausserordentlich reichliche Speichelabsonderung ruft das Pilokarpin hervor, während das Atropin dagegen die Absonderung aufhebt.

Dass die Speichelabsonderung, selbst wenn man von solchen Stoffen wie Ptyalin, Muzin u. dergl. absieht, kein einfacher Filtrationsprozess ist, geht aus vielen Verhältnissen, unter denen die folgenden als Beispiele zu nennen sind, hervor. Die Speicheldrüsen haben eine spezifische Fähigkeit, gewisse Substanzen, wie z. B. Kaliumsalze (Salkowski)<sup>3</sup>), Jod- und Bromverbindungen, dagegen nicht andere, wie z. B. Eisenverbindungen und Glukose, zu eliminieren. Der Speichel wird ferner, wenn die Absonderung durch allmählich gesteigerte Reizung rascher und in grösserer Menge geschieht, reicher an festen Stoffen als bei mehr langsamer und weniger ausgiebiger Sekretion (Heidenhain), und endlich steigt auch

ichelabıderung.

abgeaderten

eichels

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 5. Die übrigen Analysen sind zitiert nach Maly, Chem. der Verdauungssäfte in Hermanns Handbuch d. Physiol. 5, T. 2, S. 14.

<sup>2)</sup> BIDDER u. SCHMIDT l. c., S. 13; TUCZEK, Zeitschr. f. Biologie 12.

<sup>3)</sup> VIRCHOWS Arch. 58.

mit wachsender Absonderungsgeschwindigkeit der Salzgehalt bis zu einem gewissen Grade an (Heidenhain, Werther, Languey und Fletcher, Novi) 1).

Wie die Absonderungsvorgänge im allgemeinen, so ist also auch die Absonderung des Speichels an besondere, in den Zellen verlaufende Prozesse ge-Die Art dieser in den Zellen bei der Absonderung verlaufenden chemischen Vorgänge ist noch unbekannt.

Die physiologische Bedeutung des Speichels. Durch seinen Reichtum an Wasser ermöglicht der Speichel nicht nur die Einwirkung gewisser Stoffe auf die Geschmacksorgane, sondern er wird auch ein wahres Lösungsmittel für einen Teil der Nahrungsstoffe. Die Bedeutung des Speichels für das Kauen ist besonders bei Pflanzenfressern auffallend, und ebenso unzweifelhaft steht es fest, dass der Speichel das Schlucken wesentlich erleichtert. In dieser Hinsicht ist namentlich der muzinhaltige Speichel von Bedeutung, und die PAWLOWSche Schule hat gezeigt, dass auch in dieser Hinsicht die Sekretion dem Bedürfnisse sich anpasst. Der Speichel ist ferner auch dadurch von Bedeutung, dass er Physicale and Physical Republic and zum Ausspülen der Mundhöhle dient und dadurch zu einem Schutzmittel des Geutur Körpers gegen schädliche oder körperfremde, in die Mundhöhle hineingelangte Stoffe wird. Die Fähigkeit, Stärke in Zucker umzuwandeln, kommt nicht dem Speichel aller Tiere zu und sie hat bei verschiedenen Tieren eine ungleiche In-Beim Menschen, dessen Speichel kräftig verzuckernd wirkt, kann eine Zuckerbildung aus (gekochter) Stärke unzweifelhaft schon in der Mundhöhle stattfinden. Inwieweit aber diese Wirkung, wenn der Bissen in den Magen gelangt ist, fortwährend zur Geltung kommen kann, hängt von der Geschwindigkeit, mit welcher der saure Magensaft in die verschluckten Speisen hineindringt und mit denselben sich vermischt, wie auch von dem Mengenverhältnisse des Magensaftes und der Speisen in dem Magen ab. Die reichlichen Mengen Wasser, die man mit dem Speichel verschluckt, müssen wieder resorbiert werden und in das Blut übergehen und sie müssen also in dem Körper einen intermediären Kreislauf durchmachen. In dem Speichel besitzt also der tierische Organismus ein kräftiges Mittel, während der Verdauung einen vom Darmkanal zum Blute gehenden, die gelösten oder fein verteilten Stoffe mitführenden Flüssigkeitsstrom zu unterhalten.

Speichelkonkremente. Der sog. Zahnstein ist gelb, grau, gelbgrau, braun oder schwarz und hat eine geschichtete Struktur. Er kann mehr als 200 p. m. organische Substans, darunter Muzin, Epithel und Leptothrixketten enthalten. Die Hauptmasse der anorganischen Bestandteile besteht aus Kalziumkarbonat oder Phosphat. Die Speichelsteine, deren Grösse sehr, von der Grösse kleiner Körnchen bis zu derjenigen einer Erbse oder noch niehr (man hat einen Speichelstein von 18,6 g Gewicht gefunden) wechseln kann, enthalten Speic ebenfalls eine wechselnde Menge, 50-380 p.m., erganische Substanz, welche bei der Extraktion der Steine mit Salzsäure zurückbleibt. Der Hauptbestandteil der anorganischen Substanz

<sup>1)</sup> HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 17; WERTHER, ebenda 88; LANGLEY u. FLETCHER, Proc. roy. Soc. 45, und besonders Philos, trans. roy. Soc. London 180; Novi, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1888.

## II. Die Drüsen der Magenschleimhaut und der Magensaft.

Seit alters her unterscheidet man zwei verschiedene Arten von Drüsen in der Magenschleimhaut. Die einen, welche in grösster Verbreitung vorkommen und besonders im Fundus die bedeutendste Grösse haben, nennt man Fundusdrüsen, auch Labdrüsen oder Pepsindrüsen. Die anderen, welche in der Pylorusgegend vorkommen, werden Pylorusdriisen, bisweilen auch, obzwar unrichtig, Schleimdrüsen genannt. Die Verteilung dieser zwei Formen von Drüsen in der Magenschleimhaut ist jedoch bei verschiedenen Tieren eine wesentschleimhant lich verschiedene. Die Magenschleimhaut ist sonst in ihrer ganzen Ausdehnung mit einem einschichtigen Zylinderepithel bekleidet, welches durchgehends als aus Schleimbechern bestehend betrachtet wird und durch eine schleimige Metamorphose des Protoplasmas Schleim produzieren soll.

Drüsen der Magen

Pylorus-drüsen.

Die Fundusdrüsen enthalten zwei Arten von Zellen: adelomorphe oder Hauptzellen und delomorphe oder Belegzellen, die letzteren früher allgemein auch Labzellen, Pepsinzellen, genannt. Diese zwei Arten von Zellen bestehen aus einem eiweissreichen Protoplasma; ihr Verhalten zu Farbstoffen scheint aber darauf hinzudeuten, dass die Eiweissstoffe beider nicht Die Kerne dürfen wohl hauptsächlich aus Nuklein bestehen. identisch sind. Neben den nun genannten Bestandteilen enthalten die Fundusdrüsen, ausser ein wenig Fett und Cholesterin, als mehr spezifische Bestandteile mehrere Enzyme oder deren Zymogene.

Die Pylorusdrüsen enthalten Zellen, welche im allgemeinen als den oben genannten Hauptzellen der Fundusdrüsen nahe verwandt betrachtet werden. Früher glaubte man in diesen Drüsen einen grösseren Gehalt an Muzin annehmen zu können, aus welchem Grunde sie auch Schleimdrüsen genannt wurden. Nach Heidenhain beteiligen sie sich jedoch, abgesehen von dem Zylinderepithel der Ausführungsgänge, in keinem nennenswerten Grade an der Schleimbildung, welche, seiner Ansicht gemäss, von dem die Schleimhaut auskleidenden Epithel vermittelt werden soll. Die Pylorusdrüsen sind ebenfalls zymogenführende Drüsen, Von Mineralstoffen sind in der Magenschleimhaut Alkalichloride, Alkaliphosphat und Kalziumphosphat gefunden worden.

Bei der Verdauung der Magenschleimhaut mit Pepsinchlorwasserstoffsäure hat LIEBER-MANN<sup>1</sup>) einen sauer reagierenden Rückstand erhalten, der auffallenderweise kein Nuklein enthalten, sondern nur aus lezithinhaltigem Eiweiss, Lezithalbumin, bestehen soll. Diesem Lezithalbumin schreibt er eine grosse Bedeutung bei der Absonderung der Salzsäure zu.

Der Magensaft. Durch die Beobachtungen von Helm und Beaumont an Menschen mit Magenfisteln wurde der Anstoss zum Anlegen von Magen-Magensaft. fisteln an Tieren gegeben und diese Operation wurde auch zum ersten Male 1842 von Bassow 2) an einem Hunde ausgeführt. An einem Menschen führte VERNEUIL

<sup>1)</sup> PELÜGERS Arch. 50.

<sup>2)</sup> HELM, git, nuch Maly in HERMANNS Handbuch 5, T. 2, S. 39; BEAUMONT, Neue Versuche und Beobacht. über d. Magensaft, Übersetz. von Luden, Leipzig 1834; Bassow, zii. nach MALY a. a. O., S. 38; VERNEUII., vergl. CH. RICHET, Du Suc gastrique chez l'homme etc., Paris 1878, S. 158.

im Jahre 1876 diese Operation mit glücklichem Erfolge aus. In der letzten Zeit hat namentlich PAWLOW 1) um die Vervollkommnung der Magenfisteloperation an Tieren und das Studium der Magensaftabsonderung sich sehr verdient gemacht.

Die Absonderung des Magensaftes ist, wenigstens beim Menschen und den bisher näher untersuchten Säugetieren, nicht kontinuierlich. Sie kommt nur durch psychische Einflüsse wie auch durch Reizung der Schleimhaut des Magens oder des Darmes zustande. Die eingehendsten Untersuchungen über die Sekretion des Magensaftes (beim Hunde) rühren von Pawlow und seinen Schülern her.

Um einen reinen, von Speichel und Speiseresten freien Magensaft zu gewinnen, haben sie ausser der Magenfistel auch eine Ösophagusfistel angebracht, durch welche die verschluckte Nahrung, ohne in den Magen zu gelangen, neben dem Speichel herausfällt, wodurch eine Scheinfütterung möglich wird. In dieser Weise wird es möglich, den Einfluss des psychischen Momentes einerseits und der direkten Einwirkung der Nahrung auf die Magenschleimhaut andererseits gesondert zu studieren. Nach einem ursprünglich von HEIDENHAIN angegebenen, später von Pawlow und CHIGIN verbesserten Verfahren ist es ihnen auch gelungen, durch partielle Resektion des Fundusteiles des Magens, einen Blindsack zu erzeugen, in welchem die Sekretionsvorgänge studiert werden können, während die Verdauung im übrigen Magen im Gange ist. In dieser Weise war es ihnen möglich, die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Sekretion zu studieren.

Untersuchungs methoden Pawlow.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchungen von Pawlow und seinen Schülern sind folgende. Mechanische Reizung der Schleimhaut ruft keine Sekretion hervor. Ebenso wenig vermögen chemische und mechanische Reize der Mundschleimhaut eine reflektorische Erregung der sekretorischen Nerven des Magens auszulösen. Es gibt zwei Momente, welche die Sekretion hervorrufen, nämlich das psychische Moment - das leidenschaftliche Verlangen nach Speisen und das Gefühl der Befriedigung und Wonne bei ihrem Genusse - und das chemische Moment, die Einwirkung gewisser chemischen Substanzen auf die Magenschleimhaut. Das erste Moment ist das wichtigste. Die unter seinem Einflusse auftretende, durch Vagusfasern vermittelte Sekretion tritt früher als Magensaftdie durch chemische Reizmittel vermittelte auf, aber immer erst nach einer Pause absondevon mindestens 41/2 Minuten. Diese Sekretion ist reichlicher aber weniger anhaltend als die "chemische"; sie liefert einen mehr sauren und kräftiger wirkenden Saft als diese. Als chemische Reizmittel, die von der Magenschleimhaut aus reflektorisch die Sekretion auslösen, wirken nur Wasser und gewisse noch unbekannte Extraktivstoffe, die im Fleisch und Fleischextrakt, in nicht reinem Pepton und auch, wie es scheint, in der Milch enthalten sind. Zu den stark safttreibenden Mitteln gehört auch, was auch HERZEN und RADZIKOWSKI 2) fanden, der Alkohol. Kohlensaure Alkalien wirken eher hemmend als befördernd auf die Sekretion ein. Bitterstoffe, einige Zeit vor einer Mahlzeit gegeben, können in kleinen Mengen die Absonderung vermehren, während sie in grösserer Menge hemmend wirken (Borissow, Strashesko 3). Das Fett wirkt verzögernd

<sup>1)</sup> PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, wo die Arbeiten seiner Schüler auch besprochen sind. Vergl, feruer: Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 84, S. 513.

<sup>3)</sup> BORISSOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51; STRASHESKO, vergl. Biochem. Zentralbl. 4, S. 148.

auf das Auftreten der Sekretion und setzt sowohl die Menge des Saftes wie den Enzymgehalt desselben herab. Durch die "psychische" Sekretion können an sich nicht als chemische Reizmittel wirkende Substanzen, wie z. B. Hühnereiweiss, verdaut werden, um dann vielleicht in zweiter Hand durch ihre Zersetzungsprodukte eine chemische Sekretion zu erzeugen.

Die Mengen des während der Verdauung abgesonderten Saftes sind den Mengen der Nahrung proportionell, und die Magensaftabsonderung kann auch nach der Art der Nahrung sich ändern. Diese Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel kann für Fleisch, Brot und Milch in folgender Weise in absteigender Reihe geordnet werden.

Wirkung verschiede-nerNahrung

Azidität	Verdauungsfähigkeit	Dauer der Absonderung			
1 Fleisch	Brot	Brot			
2 Milch	Fleisch	Fleisch			
3 Brot	Milch	Milch			

Die Azidität ist also am grössten bei Fleisch- und am niedrigsten bei Brotfütterung, der Enzymgehalt dagegen am grössten bei Brotnahrung usw.

Die Sekretion im Magen kann auch vom Dünndarme aus beeinflusst werden, und in dieser Weise soll nach den Untersuchungen von PAWLOW und seinen Schülern das Fett wirken. Das Fett wirkt reflektorisch, durch Einwirkung auf die Duodenalschleimhaut, hemmend auf die Absonderung des Saftes und die Verdauung ein. Bei Hunden soll durch Zugabe von Fett (Öl) zu einer stärkehaltigen Nahrung die Absonderung des Magensaftes während der ganzen Verdauungsperiode unterdrückt bleiben, und in gleicher Weise wirkt das Fett in Verbindung mit Eiweissnahrung, mit dem Unterschiede jedoch, dass die hemmende Wirkung des Fettes in diesem Falle nur in den ersten Stunden der Verdauung zur Geltung kommt. Nach Piontkowski 1) sollen die Ölseifen im Gegensatz zu dem Neutralfett stark safttreibende Eigenschaften besitzen, und dies ist nach ihm der Grund, warum etwa 5-6 Stunden nach der Mahlzeit, bei Fettnahrung, die Saftsekretion sich einstellt, denn gerade in dieser Zeit soll es zur Seifenbildung kommen. Nach FROUIN rufen die Speisen vom Darme aus eine Magensaftabsonderung hervor, welche noch fortdauert, nachdem die Wirkung des psychischen Reizes schon aufgehört hat. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch Leconte<sup>2</sup>), welcher übrigens der chemischen Sekretion, der psychischen gegenüber, eine weniger untergeordnete Bedeutung zuerkennt als Pawlow getan hat.

Magensaft-absonderung.

Fett und

Über die Magensaftabsonderung beim Menschen liegen nur wenige sichere Den älteren Angaben gemäss können bei ihm die Reizmittel Angaben vor. von mechanischer, thermischer und chemischer Art sein. Zu den chemischen Reizmitteln rechnet man Alkohol und Äther, welche jedoch in zu grosser Konzentration keine physiologische Sekretion, sondern die Transsudation einer neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeit hervorrufen. Es gehören hierher

Absonde. rung des Magensaftes.

<sup>1)</sup> Vergl. Biochem. Zentralbl. 3, S. 660.

<sup>2)</sup> FROUIN, Compt. rend. soc. biol. 53; LECONTE, La Cellule 17.

ferner angeblich gewisse Säuren, auch Kohlensäure, Neutralsalze, Fleischextrakt, Gewürze und andere Stoffe. Die Angaben hierüber sind leider sehr unsicher und einander widersprechend, es ist aber kaum daran zu zweifeln, dass auch beim Menschen wenigstens Alkohol und Fleischextrakt safttreibend wirken können.

Von besonderem Interesse ist die Frage, inwieweit die von der PAWLOWschen Schule beobachteten Verhältnisse auf den Menschen übertragbar sind; die Angaben hierüber sind jedoch bisher nur spärlich. Hornborg 1), welcher einen Fall von Magenfistel mit Osophagusstriktur bei einem Knaben studiert hat, konnte keinen wesentlichen Einfluss von psychischer Erregung beobachten. Das Kauen von indifferenten oder schlecht schmeckenden Stoffen war ohne Erfolg, Abson-während dagegen das Kauen wohlschmeckender Stoffe eine mehr oder weniger Menschen. reichliche Sekretion hervorrief. Umber 2) konnte ebenfalls bei einem gastrotomierten Manne nur (einmal) eine unbedeutende, rein psychische Magensaftabsonderung beobachten; Kauen von einem indifferenten Stoffe oder von Kautabak rief keine Absonderung hervor. Nach einer aus Fleisch bestehenden Scheinmahlzeit trat dagegen nach einer latenten Periode von 3 Minuten die Sekretion eines an Salzsäure und Enzym reichen Magensaftes auf. Im Gegensatz zu dem Verhalten beim Hunde war der nach Kauen von Brot abgesonderte Saft reicher an Säure als der nach Kauen von Fleisch; die Menge war dagegen kleiner. UMBER beobachtete ferner, dass nach Einführung eines Nährklysmas in das Rektum reflektorisch eine Sekretion von Magensaft angeregt werden kann. Endlich haben Cade und Latarjet 3) Beobachtungen an einem 20 jährigen Mädchen, mit einem durch Einklemmung gebildeten Blindsack, der völlig analog dem Pawlowschen "kleinen Magen" war, gemacht. Der aus der Fistelöffnung dieses Blindsackes ausfliessende Saft war jedoch, nach dem Salzsäuregehalte und der Wirkung zu urteilen, wenigstens nicht immer normal. Bei dieser Person konnte indessen eine unzweideutige, wenn auch nicht besonders starke Absonderung durch anhaltende Erinnerung an angenehme Geschmacksempfindungen, also eine rein psychische Sekretion beobachtet werden.

Sowohl aus den Beobachtungen von HORNBORG und UMBER wie auch aus den etwas älteren von Schüle, Troller, Riegel und Scheuer 1) geht indessen hervor, dass beim Menschen die psychische Sekretion weit hinter der durch Einführung von Nahrung oder wohlschmeckenden Stoffen zustande kommenden steht. Dass die Verarbeitung der Nahrung in der Mundhöhle die Sekretion derung beim Menschen. wesentlich beeinflusst, steht auch fest, wie aber diese Einwirkung zustande kommt, darüber ist man nicht einig. Als das Wesentlichste betrachten einige die Wirkung des hierbei abgesonderten und verschluckten Speichels, andere das

<sup>1)</sup> HORNBORG, Bidrag till kännedomen om magsaftafsöndringen hos människan, Inaug.-Dissert., Helsingfors 1903.

<sup>2)</sup> Berlin, klin, Wochensehr, 1905, Nr. 3.

<sup>3)</sup> Compt. rend. soc. Biol. 57.

<sup>4)</sup> Die Literatur findet man bei UMBER 1. e.

Kauen und wiederum andere die chemische Einwirkung und die Geschmenpfindung.

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Magenset Der Magensaft, welcher beim Menschen nur sehr selten rein und frei von siduen der Nahrung oder von Schleim und Speichel gewonnen werden list eine klare oder nur sehr wenig trübe, beim Menschen fast farblose Fli Magensaft. keit von einem faden, säuerlichen Geschmack und stark saurer Reaktion. Formelemente enthält er Drüsenzellen oder deren Kerne, Schleimkörper und mehr oder weniger veränderte Zylinderepithelzellen.

wie die Untersuchungen von C. SCHMIDT, RICHET u. a. gelehrt haben, der Magensaft rein und frei von Nahrungsmitteln ist, ausschliesslich oder ausschliesslich aus Salzsäure besteht. In dem reinen Magensafte von nüchte Hunden hat indessen Contejean<sup>1</sup>) regelmässig Spuren von Milchsäure gefu

Die saure Reaktion des Magensaftes rührt von freier Säure her, we

Säuren des Magensattes. Nach der Aufnahme von Nahrung, besonders nach einer kohlehydratre Mahlzeit, kann dagegen Milchsäure in reichlicherer Menge, biswelen auch I säure und Buttersäure vorkommen. Bei neugeborenen Hunden ist die Säur Magen nach GMELIN<sup>2</sup>) Milchsäure. Der Gehalt des Magensaftes an freier säure ist nach PAWLOW und seinen Schülern beim Hunde 5—6 p. m. under Katze als Mittel 5,20 p. m. HCl. Beim Menschen hat man bedeu Schwankungen des Säuregrades gefunden; im allgemeinen berechnet man Gehalt an HCl zu 2—3 p. m.; aber schon Verhaegen hat einen hö

Säuregrad des Magensaftes. Säuregehalt wahrscheinlich gemacht. Umber beobachtete nach Scheinfütte mit Brot einen Säuregrad von 3,5 p. m. und Hornborg 3) hat bei einem Kr mit Magenfistel noch höhere Werte gefunden. Der vor der Nahrungsaufn abgesonderte Saft enthielt 3,05 p. m. Säure. Nach Aufnahme von Nahwar die Azidität höher. Die Azidität des Brotsaftes war 3,65—5,11, im 14,39 und die des Fleischsaftes 4,01—5,66 oder im Mittel 4,62 p. m. wenigstens ein kleiner Teil der Salzsäure des Magensaftes nicht frei in gevlichem Sinne, sondern an organische Substanz gebunden ist, kann wohl bezweifelt werden. Der auf physikalischem Wege gefundene Wert für die Smenge im Magensafte soll nach P. Fränkel 4) fast identisch mit der titrimer gefundenen Menge sein.

Als organischen Hauptbestandteil enthält der ganz frische Magensaft Hunde) eine sehr komplizierte Substanz (wohl Substanzgemenge), die beim S gerinnt und bei starkem Abkühlen des Saftes sich abscheidet. Diese Sub

<sup>1)</sup> BIDDER u. SCHMIDT, Die Verdauungssäfte etc., S. 44 u. f.; RICHET l. c.; CONTE Contributions à l'étude de la physiol. de l'estomac, Thèses Paris 1892 (F. Alcan).

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 90 u. 108.

<sup>3)</sup> Vergl. RICHET l. c.; CONTEJEAN l. c.; VERHAEGEN, "La Cellule" 1896 u. UMBER l. c.; HORNBORG l. c. und die Literatur über Salzsäurebstimmung im Mageni weiter unten.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1.

wird von einigen (Nencki und Sieber und Pawlow) als den Träger mehrerer Organ Fermentwirkungen des Magensaftes, also sowohl der Pepsin- wie der Labwirkung betrachtet. Sie enthält Lezithin und Chlor uud liefert als Spaltungsprodukte Nukleoproteid, Albumose, Nukleinbasen und Pentose (NENCKI und SIEBER) 1).

Das spez. Gewicht des Magensaftes ist niedrig, 1,001-1,010. Dem entsprechend ist der Magensaft auch arm an festen Stoffen. Ältere Analysen des Magensaftes von Menschen, Hund und Schaf haben C. SCHMIDT<sup>2</sup>) ausgeführt. Da indessen diese Analysen nur auf unreinen Magensaft sich beziehen, sind sie von untergeordnetem Wert. Der Gehalt des speichelfreien Hundemagensaftes an festen Stoffen war 27 p. m. mit 17,1 p. m. organischer Substanz. Qua Der Gehalt an freier Salzsäure war 3,1 p. m. Im übrigen fand Schmidt Zusa NaCl 1,46; CaCl<sub>2</sub> 0,6; KCl 1,1; NH<sub>4</sub>Cl 0,5; Erdphosphate 1,9 und FePO<sub>4</sub> 0,1 p.m. Rhodanwasserstoff fand Nencki<sup>3</sup>) in dem Hundemagensafte in einer Menge von 5 mg im Liter. Der reine Magensaft des Hundes enthält nach NENCKI und SIEBER 1) als Mittel 3,06 p. m. feste Stoffe.

Die neben der freien Salzsäure physiologisch wichtigsten Bestandteile des Magensaftes sind das Pepsin, das Lab und eine Lipase.

Das Pepsin. Dieses Enzym findet sich, mit Ausnahme von einigen Fischen, bei allen bisher darauf untersuchten Rückgratstieren.

Das Pepsin kommt bei erwachsenen Menschen und neugeborenen Kindern Bei neugeborenen Tieren ist dagegen das Verhalten etwas verschieden. Während bei einigen Pflanzenfressern, wie dem Kaninchen, das Pepsin schon des P vor der Geburt in der Schleimhaut vorkommt, fehlt dieses Enzym dagegen bei der Geburt gänzlich bei den bisher untersuchten Fleischfressern, dem Hunde und der Katze.

Bei mehreren Evertebraten sind auch Enzyme, welche in saurer Lösung proteolytisch wirken, gefunden worden. Dass diese Enzyme indessen wenigstens nicht bei allen Tieren mit dem gewöhnlichen Pepsin identisch sind, dürfte unzweifelhaft sein. Nach Klug und Wróblewski 4) sollen selbst die beim Menschen und verschiedenen höheren Tieren gefundenen Pepsine etwas verschiedenartig sein. In verschiedenen Pflanzen und tierischen Organen kommen übrigens Enzyme vor, die auch bei saurer Reaktion wirken, aber trotzdem nicht mit dem Pepsin identisch sind, sondern gewissermassen zwischen dem Pepsin und Trypsin stehen. Zu dieser Gruppe gehört das Pseudopepsin Glaessners, welches nach ihm als alleiniges peptisches Enzym in dem Pylorusteile vorkommen Das Pseudopepsin, dessen Existenz von Klug bestritten wurde, während andere (REACH, PEKELHARING) das Vorkommen desselben in der Schleimhaut bestätigten, wirkt nach Glaessner auch bei neutraler und alkalischer Reaktion

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 82.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>8)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28.

<sup>4)</sup> Klug, Pflügers Arch. 60; Wróblewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

und liefert als Spaltungsprodukt u. a. Tryptophan. Nach BERGMANN 1) soll es mit dem Erepsin (s. unten) identisch sein. Zu den Enzymen der Magenschleimhaut gehört auch das von Weinland<sup>2</sup>) entdeckte sog. Antipepsin, welches auf die Pepsinverdauung hemmend wirkt und, wie einige annehmen, die Selbstverdauung der Schleimhaut verhüten soll.

Das Pepsin ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande isoliert worden. Das von Brücke und Sundberg dargestellte Pensin verhielt sich den meisten Eiweissreagenzien gegenüber negativ und zeigte trotzdem eine ungemein kräftige Wirkung, weshalb es als verhältnismässig sehr rein betrachtet wird. Als das wahre Enzym bezeichnen Schoumow-Simanowski, NENCKI und SIEBER und auch PEKELHARING die durch Abkühlung des Magensaftes sich abscheidende chlorhaltige Substanz. Dass dieser Niederschlag kein chemisches Individuum darstellt und folglich nicht das Pepsin sein kann, geht jedoch aus den Untersuchungen von PEKELHARING hervor. Während das Pepsin nach NENCKI und SIEBER reich an Phosphor ist und Nukleoproteid enthält, war nämlich das Pepsin Pekelharings phosphorfrei und lieferte kein Nukleoproteid. Frie-DENTHAL und MIYAMOTA<sup>3</sup>) haben übrigens auch gezeigt, dass das Pepsin nach Abspaltung des Nukleinkomplexes (und auch des Eiweisses) noch wirksam ist. Da das Pepsin leicht von Eiweissstoffen mit ausgefällt wird und mit solchen sich verbindet, ist es schwer zu entscheiden, ob das Pepsin eine Eiweisesubstanz ist, und die Frage nach der Natur des Pepsins ist also noch ebensowenig wie die nach der Natur anderer Enzyme endgültig entschieden. Wie man es bisher kennt, ist das Pepsin, wenigstens in unreinem Zustande, löslich in Wasser und Glyzerin. Von Alkohol wird es gefällt, aber nur langsam zerstört. In wässeriger Bigen. Glyzerin. von Albonol with the Boline Wirkung durch Erhitzen zum Sieden rasch vernichtet. Nach Peneins. BIERNACKI 4) wird das Pepsin in neutraler Lösung bei + 55 ° C zerstört. Bei Gegenwart von 2 p. m. HCl ist eine Temperatur von + 55 ° C ohne Einwirkung, und die Verbindung mit Säure ist also widerstandsfähiger als das freie Pepsin (Grober) b). Bei + 65 wird das Pepsin dagegen beim Erhitzen während 5 Minuten in der sauren Lösung zerstört. Bei Zusatz von Peptonen oder gewissen Salzen wird seine Wirkung beim Erhitzen während derselben Zeit erst bei + 70° C vernichtet. In trockenem Zustande kann das Pepsin dagegen sogar über 100° C erhitzt werden, ohne seine physiologische Wirkung einzubüssen. Die einzige Eigenschaft, welche das Pepsin charakterisiert, ist die, dass

<sup>1)</sup> GLAESSNER, HOFMEISTERS Beiträge 1; KLUG, PFLÜGERS Arch. 92; REACH, HOF-MEISTERS Beiträge 4: PEKELHARING, Arch. des scienc. biolog. St. Pétersbourg 11, PAWLOW-Festband 1904; BERGMANN, Skand, Arch. f. Physiol. 18.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biologie 44.

<sup>3)</sup> BRICKE, Wiener Sitzungsber. 43; SUNDBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; SCHOUMOW-SIMANOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 88; PEKELHARING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 u. 35; NENCKI u. SIEBER, ebenda 32; FRIEDENTHAL u. MIYAMOTA, Zentralbl. f. Physiol. 15: S. 785.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 28.

<sup>5)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51.

es in saurer, aber nicht in neutraler oder alkalischer Lösung Eiweissstoffe unter Bildung von Albumosen, Peptonen und anderen Produkten löst.

Die Methoden zur Darstellung eines verhältnismässig reinen Pepsins gründen sich zum Teil auf der Eigenschaft desselben, von fein verteilten Niederschlägen anderer Stoffe, wie Kalziumtriphosphat oder Cholesterin, mit nieder-Darstellung gerissen zu werden. Hierauf gründen sich auch die ziemlich umständlichen des Pepsins. Methoden von Brücke und Sundberg. Pekelharing benutzt im wesentlichen die Dialyse und Ausfällung mit 0,2 p. m. HCl.

Durch Extraktion mit Glyzerin kann man sehr haltbare Pepsinlösungen erhalten, aus denen das Enzym neben viel Eiweiss durch Alkohol gefällt werden kann. Durch Infusion der Magenschleimhaut eines Tieres mit angesäuertem (2-5 p. m. HCl) Wasser kann man auch kräftig wirkende Lösungen erhalten. Dies ist aber nunmehr überflüssig, weil man nach dem Vorgange Pawlows reinen Magensaft erhalten kann, und weil es ferner nunmehr sehr kräftig wirkende käufliche Pepsinpräparate gibt.

Die Wirkung des Pepsins auf Eiweiss. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion ist das Pepsin unwirksam; in saurer Flüssigkeit löst es dagegen geronnene Eiweissstoffe. Dabei quillt das Eiweiss stets auf und wird durchsichtig, bevor es gelöst wird. Ungekochtes Fibrin quillt in einer Säure von 1 p. m. HCl zu einer gallertähnlichen Masse, löst sich aber bei Zimmertemperatur im Wirkung Laufe von ein paar Tagen nicht. Nach Zusatz von ein wenig Pepsin wird Pepsindagegen diese gequollene Masse bei Zimmertemperatur rasch gelöst. Hartge- Eiweiss. sottenes Eiweiss, in dünnen Scheiben mit scharfen Rändern zerschnitten, wird im Laufe von mehreren Stunden von verdünnter Säure (2-4 p. m. HCl) bei Körpertemperatur nicht merkbar verändert. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Pepsin werden dagegen die Ränder bald hell und durchsichtig, abgestumpft und gequollen und das Eiweiss löst sich allmählich.

Aus dem oben von dem Pepsin Gesagten folgt, dass Eiweiss als Mittel zum Nachweis von Pepsin in einer Flüssigkeit benutzt werden kann. Es kann hierzu Rinderfibrin ebenso gut wie gesottenes Hühnereiweiss, das letztere in Form von Scheibehen mit scharfen Rändern, verwendet werden. Da aber das Fibrin auch bei Zimmertemperatur leicht verdaut wird, während die Pepsinprobe mit Hühnereiweiss Körpertemperatur erfordert, und da die Probe mit Fibrin auch etwas empfindlicher ist, so wird sie oft der Probe mit Hühnereiweiss vorgezogen. Wenn von der "Pepsinprobe" ohne weiteres gesprochen wird, ist darunter auch gewöhnlich die Probe mit Fibrin zu verstehen.

Pepsin-

Diese Probe erheischt jedoch ein wenig Vorsicht. Das Fibrin soll Rinderfibrin und nicht Schweinefibrin sein, weil letzteres gar zu leicht von verdünnter Säure allein gelöst wird. Das ungekochte Rinderfibrin kann ebenfalls, wenn auch regelmässig erst nach längerer Zeit, von Säure allein ohne Pepsin gelöst werden. Bei Versuchen mit ungekochtem Faserstoff bei Zimmertemperatur muss deshalb auch stets eine Kontrolleprobe mit einer anderen Portion desselben Fibrins und Säure allein ausgeführt werden. Bei Körpertemperatur, bei welcher das ungekochte Fibrin leichter von Säure allein gelöst wird, ist es am besten, ein für allemal nur mit gekochtem Fibrin zu arbeiten.

Da man das Pepsin bisher noch nie mit Sicherheit in reinem Zustande Bestimdargestellt hat, ist es auch nicht möglich, die absolute Menge des Pepsins in Pepsins. einer Flüssigkeit zu bestimmen. Man kann nur den relativen Pepsingehalt

zweier oder mehrerer Flüssigkeiten miteinander vergleichen, und dabei kann man auf verschiedene Weise verfahren.

Das ältere Verfahren, dasjenige von BEÜCKE, besteht darin, dass die zwei zu vergleichenden Pepsinlösungen je mit einer Sulzsäure von 1 p. m. in bestimmten Verhältnissen verdünnt werden, so dass man, wenn der Pepsingebalt jeder ursprünglichen Lösung gleich 1 gesetzt wird, von jeder Lösung die Verdünnungsgrade p = 1, ½, ¼, ¼, 1, 16 usw. erhält. Es werden dann alle Proben mit je einer Fibrinfocke oder Scheibe aus hartgesottenem Eiweiss beschiekt und der Anfang, bezw. der Abschluss der Verdauung in jeder Probe notiert. Ans der Geschwindigkeit der Verdauung wird der relative Pepsingehalt berechnet, und zwar so, dass wenn die Proben p. = ½, ½, ½ aber anderen verdaut werden, jene als von Anfang an etwa 4 mal so reich an Pepsin wie diese berechnet werden. Diese Methode wird jedoch weniger oft gebraucht als die folgende.

Die Methode von METT. Man saugt flüssiges Hühnereiweiss in Glassöhrchen von 1 à 2 mm Durchmesser auf, konguliert das Eiweiss in den Röhrchen durch Erhitzen auf + 95°C, schneidet die letzteren dann scharf ab, legt zwei Röhrchen in je ein Probierröhrchen mit ein paar cem saurer Pepsinlösung hinein, lässt bei Körpertemperatur verdauen und misst nach einiger Zeit, gewöhnlich 10 Stunden, die linenre Grösse der verdauten Schichten des Eiweisses in den verschiedenen Proben, wobei zu beachten ist, dass die Länge der an jedem Ende verdauten Schicht nie mehr als 6—7 mm betragen darf. Die Pepsinmengen in den zu vergleichenden Proben verhalten sich wie die Quadrate der Millimeter-Eiweisssäule, die in gleicher Zeit in den Proben geföst wurden. Waren z. B. in der einen 2 mm und in der anderen 3 mm Eiweiss gelöst, so verhielten sich die Pepsinmengen wie 4:9. Wenn es um ausgeleerten Mageninhalt sich handelt, welcher reich an Stoffen sein kann, die störend auf die Pepsinverdanung einwirken, muss die Flüssigkeit erst mit Verdauungssalzsäure passend verdünnt werden (Nierenstein und Schiff ).

Gegen dieses Verfahren sind von mehreren Seiten, in neuerer Zeit namentlich von Geftzner Einwände erhoben worden; für praktische Zwecke wird es jedoch als einfach und ziemlich gut wiederholt empfohlen. Huppert und E. Schütz messen die relativen Pepsinmengen aus der unter bestimmten Verhältnissen gebildeten Menge sekundärer Albumosen, letztere mit dem Polariskope bestimmt. J. Schütz bestimmt den Gesamtalbumosenstickstoff, und Spriggs 3) hat in der Änderung der Viskosität ein Mass der Pepsinmenge zu finden versucht.

Volhard und Löhlein<sup>3</sup>) benutzen zur Pepsinbestimmung eine saure Kaseinlösung und bestimmen nach Fällung mit Natriumsulfat den Säuregrad in dem Filtrate sowohl der ursprünglichen Kontrollelösung wie der verdauten Proben. Das Kasein wird von dem Sulfate als Säureverbindung ausgefällt und das von dem Niederschlage getrennte Filtrat enthält also weniger Säure als die ursprüngliche Lösung. In dem Masse, als die Verdanung weiter fortsehreitet, wird weniger Substanz von dem Sulfate ausgefällt, und der Säuregrad des salzhaltigen Filtrates wird dementsprechend höher. Der Aziditätszuwachs in den verschiedenen Proben verhält sich innerhalb gewisser Grenzen wie die Quadratwurzeln aus den Fermentmengen.

Die Probe von GRÜTZNER\*) basiert auf der Anwendung von mit Karmin gefärbtem, fein zerschnittenem Fibrin. Man lässt das Fibrin erst in Salzsäure von 1 p. m. aufquellen und bringt darauf möglichst gleich grosse Häufehen von demselben in Reagenzgläser von gleicher Weite mit je 15 ccm Salzsäure von 1 p. m. Nach Zusatz von den zu vergleichenden Pepsiulösungen wird das Fibrin unter Rotfärbung der Flüssigkeit gelöst und aus der Stärke der Färbung wird dann der Gang der Verdauung beurteilt. Zum Vergleich dient hierbei eine Reihe von Gläsern mit in bekannten Verhältnissen verdünnter Karminlösung, die so gewählt sind, dass, wenn z. B. die eine Pepsinlösung den Farbenton Nr. 1 der Farbenskala, die andere dagegen den Farbenton Nr. 4 hervorgebracht hat, in der letzteren 4 mal so viel Fibrin wie in der ersteren aufgelöst worden ist.

Auf die Geschwindigkeit der Pepsinverdauung wirken mehrere Umstände ein. Es wirken also verschiedene Säuren ungleich kräftig, und wie es scheint zeigt die Salzsäure in schwacher Konzentration, 0,8—1,8 p. m., eine kräftigere

.

Verfahren

Brücke.

Methode von Mett

Andere Methoden.

Vollards Methodo

Grützners Methode.

METT bei PAWLOW I. c., S. 31; NIERENSTEIN und SCHIFF, Berlin. klin. Wochenschrift 40.

<sup>2)</sup> HUPPERT u. SCHÜTZ, PELÜGERS Arch. 80; J. SCHÜTZ, Zeitschr, 1. physiol, Chem. 30; SPRIGGS, ebenda 35.

<sup>8)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 7.

<sup>4)</sup> GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. S u. 106. Vergl. auch A. KORN, Über Methoden Pepsin quantitativ zu bestimmen. Inaug.-Dissert. Tübingen 1902.

Wirkung als irgend eine andere, sei es eine anorganische oder organische Säure. Bei stärkerer Konzentration können zwar andere Säuren kräftiger wirken; man hat aber keine konstanten Beziehungen zwischen der Stärke verschiedener Säuren und ihrer Wirkung bei der Pepsinverdauung gefunden, und die Angaben über die Wirkung von verschiedenen Säuren sind überhaupt etwas streitig1). Schwefelsäure wirkt jedoch wie es scheint schwächer als die anderen, anorganischen Säuren. Der Säuregrad ist auch von grosser Bedeutung. Für die Salzsäure ist der günstigste Säuregrad für verschiedene Eiweissstoffe nicht derselbe. Für Fibrin ist er 0,8—1 p. m.; für Myosin, Kasein und pflanzliches Eiweiss etwa 1 p. m.; für hartgesottenes Eiweiss dagegen etwa 2,5 p. m. Mit dem Pepsingehalte wächst die Verdauungsgeschwindigkeit wenigstens bis zu einer gewissen Grenze, wenn nicht das zugesetzte Pepsin von grösseren Mengen Verdauungsprodukten, welche hinderlich wirken können, verunreinigt ist. E. Schütz<sup>2</sup>), dessen Angaben hierüber von mehreren Seiten bestätigt wurden, sollen die in einer bestimmten Zeit gebildeten Verdauungsprodukte wenigstens innerhalb gewisser Grenzen den Quadratwurzeln aus den relativen Pepsinmengen Auf Anhäufung von Ver-dauun kende proportional sein. (Die Schütz-Borissowsche Regel.) dauungsprodukten wirkt auf die Verdauung verlangsamend ein, während dagegen nach Chittenden und Amerman<sup>3</sup>) das Wegdialysieren der Verdauungsprodukte keinen wesentlichen Einfluss auf die Relation zwischen den gebildeten Albumosen und Peptonen hat. Bei niedriger Temperatur wirkt das Pepsin langsamer als bei höherer. Selbst bei nahe 0 ° C ist es indessen noch wirksam; die Verdauung geht aber bei dieser Temperatur sehr langsam von statten. Mit steigender Temperatur wächst dagegen die Geschwindigkeit der Verdauung und sie ist bei etwa 40 °C am grössten. Nach den Untersuchungen von Flaum 1) ist es wahrscheinlich, dass die Relation zwischen Albumosen und Peptonen dieselbe bleibt, gleichgültig, ob die Verdauung bei niedriger oder bei höherer Temperatur geschieht, wenn sie nur in ersterem Falle hinreichend lange fortgesetzt wird. Verhindert man die Aufquellung des Eiweisses, was durch Zusatz von einem Neutralsalz, wie z.B. NaCl, in genügender Menge oder von Galle zu der sauren Flüssigkeit geschehen kann, so wird die Verdauung mehr oder weniger verhindert. Fremde Stoffe verschiedener Art können eine verschiedene Wirkung ausüben, wobei selbstverständlich auch die wechselnden Mengenverhältnisse, in welchen der Zusatz geschieht, von grosser Bedeutung sind. So wirken beispielsweise Salizylsäure, Karbolsäure und besonders stark Sulfate (Peleiderer) auf stoffe die Verdauung hemmend ein, während die arsenige Säure dieselbe befördert verda (CHITTENDEN) und die Zyanwasserstoffsäure verhältnismässig indifferent ist.

THE RESIDENCE OF THE PARTY OF T

<sup>1)</sup> Vergl. WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; ferner PFLEIDERER, PFLÜGERS Arch. 66, wo auch die Arbeiten anderer referiert worden sind; LARIN, Bioch. Zentralbl. 1, S. 484 und A. PICK, Wien. Sitzungsber, M. N. Klasse 112 (Literatur).

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

<sup>3)</sup> Journ. of Physiol. 14.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 28.

Salze der Alkalien und Erdalkalien wirken namentlich bei grösserer Konzentration stark hemmend. Bei Versuchen mit so stark verdünnten Salzlösungen, dass die Wirkung infolge der starken Dissoziation nur auf die Ionen und nicht auf die elektrolytisch neutralen Moleküle zu beziehen war (Min. 1/40 und Max. 1/4 Normalsalzlösungen), fand J. Schütz 1), dass die Anionen innerhalb viel grösserer Breite hemmend auf die Pepsinverdauung als die Kationen wirken. Von den letzteren wirkte im allgemeinen das Na am stärksten hemmend. Alkohol stört in grösserer Menge (10 p. c. und darüber) die Verdauung, während kleine Mengen davon fast indifferent sich verhalten. Metallsalze können zwar bisweilen in sehr kleinen Mengen die Verdauung beschleunigen, verlangsamen sie aber sonst im allgemeinen. Die Wirkung der Metallsalze kann dabei wahrscheinlich verschiedener Art sein, oft aber scheinen die Salze mit dem Eiweiss unlösliche oder schwerlösliche Verbindungen einzugehen. Auch Alkaloidverbindungen können die Pepsinverdauung verlangsamen (CHITTENDEN und ALLEN) 2). Über die Einwirkung fremder Stoffe auf die künstliche Pepsinverdauung liegt übrigens eine sehr grosse Menge von Beobachtungen vor. Da aber diese Beobachtungen keine direkten Schlüsse bezüglich der Einwirkung derselben Stoffe auf die natürliche Verdauung, bei welcher auch die Einwirkung auf die Absonderung und die Aufsaugung sich geltend macht, gestatten, so kann hier nicht weiter auf sie eingegangen werden.

Verdanungsprodukts.

Stoffe und Pepsinverdaung.

> Die Produkte der Eiweissverdauung mittelst Pepsin und Säure. der Verdauung von Nukleoproteiden oder Nukleoalbuminen bleibt regelmässig ein ungelöster Rest von Nuklein, bezw. Pseudonuklein zurück, wenn auch unter Umständen eine vollständige Lösung stattfinden kann. Der Faserstoff grotebenfalls einen ungelösten Rest, welcher wenigstens zum wesentlichen Teil aus Nuklein besteht, welches von in den Blutgerinnseln eingeschlossenen Formelementen herrührt. Dieser, bei der Verdauung gewisser Eiweissstoffe zurückbleibende Rest ist von Meissner Dyspepton genannt worden. Dieser Name ist indessen, da der fragliche Rest nicht aus den Peptonen verwandten Stoffen besteht, nicht nur überflüssig, sondern sogar irreleitend. Bei der Verdauung der Eiweisskörper können auch den Azidalbuminaten ähnliche Substanzen, Parapenton (Meissner) 3), Antialbumat und Antialbumid (Kühne) entstehen. Nach Abscheidung dieser Stoffe enthält die im Sieden neutralisierte, heiss filtrierte Flüssigkeit als Hauptbestandteile Albumosen und Peptone in älterem Sinne, wogegen das sogenannte echte Pepton Kühnes und die übrigen Spaltungsprodukte erst bei mehr anhaltender und intensiver Verdauung erhalten werden. das Verhältnis zwischen den verschiedenen Albumosen wechselt sehr in verschiedenen Fällen und bei der Verdauung verschiedener Eiweissstoffe. So erhält man z. B. eine grössere Menge von primären Albumosen aus dem Fibrin

<sup>1)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 5.

<sup>2)</sup> Yale College Studies 1, S. 76; vergl, anch CHITTENDEN u. STEWART, ebenda 3.

<sup>3)</sup> Die Arbeiten von MEISSNER über die Pepsinverdauung findet man in Zeitschr. 1, rat. Med. 7, 8, 10, 12 u. 14,

als aus hartgesottenem Hühnereiweiss oder aus dem Eiweisse des Fleisches, und überhaupt liefern nach den Untersuchungen von Klug 1) verschiedene Eiweisskörper bei der Pepsinverdauung ungleiche Mengen der verschiedenen Verdauungsprodukte. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt in einem früheren Stadium ein bei + 55° C koagulierendes Globulin erhalten werden (HASEBROEK)2). Bezüglich der verschiedenen Albumosen und Peptone, welche bei der Pepsinverdauung entstehen sollen, wird auf das oben (S. 51-61) Gesagte hingewiesen.

Wirkung der Pepsinchlorwasserstoffsäure auf andere Stoffe. Die leimgebende Substanz des Bindegewebes, des Knorpels und der Knochen, aus welch' letzteren die Säure allein nur die anorganische Substanz herauslöst, wird von dem Magensafte verdaut und in Leim übergeführt. Dieser letztere wird dann weiter umgewandelt, so dass er die Fähigkeit zu gelatinieren einbüsst und in Wirkung Gelatosen und Peptone (S. 80) umgesetzt wird. Echtes Muzin (aus der Submaxillarisdrüse) wird vom Magensafte gelöst und es liefert dabei teils peptonähnliche Substanzen und teils, wie nach dem Sieden mit einer Mineralsäure, reduzierende Substanz. Mukoide aus Sehnen, Knorpel und Knochen lösen sich nach Posner und Gies 3) in Pepsinchlorwasserstoffsäure mit Hinterlassung eines Rückstandes, welcher etwa 10 p. c. des Ausgangsmateriales beträgt und, wie es scheint, hauptsächlich wenn nicht ganz aus Verbindungen von Eiweisskörpern mit Glukothionsäuren (Kap. 7 u. 8) besteht. Die Lösung enthält primäre und sekundäre Mukoproteosen und Mukopeptone. Die ersteren enthalten Glukothionsäure, die letzteren nicht. Elastin wird langsam gelöst und liefert dabei die oben (S. 76) genannten Substanzen. Die Keratingebilde sind unlöslich. Das Nuklein ist schwer löslich und die Zellkerne bleiben deshalb auch zum grössten Teil im Magensafte ungelöst. Die tierische Zellmembran wird in dem Masse, wie sie dem Elastin näher steht, leichter, und in dem Masse, wie sie dem Keratin des Magen näher verwandt ist schwieriger gelöst. Die Membran der Pflanzenzellen wird andere näher verwandt ist, schwieriger gelöst. Die Membran der Pflanzenzellen wird dagegen nicht gelöst. Das Oxyhämoglobin wird in Hämatin und Eiweiss zerlegt, welch' letzteres dann weiter verdaut wird. Das Blut wird infolge hiervon in dem Magen in eine schwarzbraune Masse umgewandelt. Auf Fett wirkt die Pepsinsalzsäure nicht, dagegen wirkt sie auf das Fettgewebe, indem sie die Zellmembranen auflöst, so dass das Fett frei wird. Der Magensaft ist ohne Wirkung auf die Stärke und die einfachen Zuckerarten. Über die Fähigkeit des Magensaftes, den Rohrzucker zu intvertieren, lauten die Angaben etwas verschieden; meistens wird jedoch das Vorkommen eines besonderen Invertins geleugnet, und die invertierende Wirkung dürfte bei hinreichendem Säuregrade schon durch die Säure allein zustande kommen können.

Das Pepsin allein ist, wie oben gesagt, ohne Wirkung auf Eiweiss, und ebenso kann eine Saure von dem Sauregrade des Mageusaftes bei Körpertemperatur nicht oder nur ausserst langsam das geronnene Eiweiss lösen. Pepsin und Säure wirken dagegen zusammen nicht nur

<sup>1)</sup> PELÜGERS Arch, 65.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 11.

<sup>3)</sup> Amer. Journ, of Physiol, 11.

Pepsonshure.

rasch, sondern auch, wenigstens auf gelöstes Eiweiss im Anfange der Verdauung, qualitativ etwas verschieden. Dies hat zu der Annahme einer Pepsinchlorwasserstoffsaure geführt, deren Existenz chenso hypothetisch wie ihre Wirkungsweise unbekannt ist. Da die Pepsinverdanung, wie es scheint, zuletzt zu denselben Produkten wie die hydrolytische Spalchlor-wasserstoff- tung mit Säuren führt, kann man bezüglich der Wirkungsweise des Pepsins gegenwärtig nur sagen, dass dieses Enzym wie andere Katalysatoren einen auch ohne den Katalysator verlaufenden Prozess sehr stark beschleunigt.

> Chymosin und Parachymosin (Labenzyme). Bisher sind zwei verschiedene Labenzyme aus Tiermägen erhalten worden, nämlich das seit alters her Lab (Chymosin) genannte Enzym des Kalbsmagens und das von BANG 1) entdeckte Parachymosin, welches das Labenzym des Menschenmagens ist. Das letztere findet sich in dem Magensafte des Menschen unter physiologischen Verhältnissen, kann aber unter besonderen pathologischen Zuständen darin fehlen (Schumburg, Boas, Johnson, Klemperer 2). In der neutralen wässerigen Infusion des Labmagens vom Kalbe und Schafe findet man regelmässig Chymosin, namentlich in einer Infusion auf dem Fundusteile. Bei anderen Säugetieren und bei Vögeln findet sich selten und bei Fischen fast nie ein Labenzym in der neutralen Infusion. Dagegen findet man bei ihnen wie bei Menschen und höheren Tieren überhaupt eine labbildende Substanz, ein Labzymogen, aus welchem das Lab durch Einwirkung einer Säure entsteht (Verf.). Inwieweit das bei verschiedenen Tieren gefundene Labenzym Chymosin oder Parachymosin ist, steht noch dahin. Wie Lab wirkende Enzyme sind übrigens auch in Blut und mehreren Organen höherer Tiere wie auch bei Evertebraten gefunden worden. Ahnliche Enzyme kommen auch im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und zahlreiche Mikroorganismen haben die Fähigkeit Labenzyme zu produzieren. Auch Antikörper der Labenzyme, Antichymosine, kommen, wie zuerst Verf, und RÖDÉN für das Blutserum zeigten, im Tierreiche vor und können auch, wie Morgenrotu 3) als erster zeigte, durch Einführung von Lab in den Tierkorper in dem letzteren erzeugt werden.

Chymosin chymosin.

> Das Lab ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden. Das reinste, bisher dargestellte Labenzym gab die gewöhnlichen Eiweissreaktionen nicht. Beim Erhitzen ihrer Lösung werden die Labenzyme, je nach der Dauer der Erhitzung und der Konzentration, mehr oder weniger rasch zerstört. In einer mit Wasser und 3 p. m. HCl bereiteten, kräftig wirkenden Infusion der Schleimhaut des Kalbsmagens kann durch Erwärmen auf 37-40° C während 48 Stunden fast sämtliches Chymosin zerstört werden, während das Pepsin zurückbleibt. Auf diese Weise können fast chymosinfreie Pepsinlösungen gewonnenwerden. Das Lab ist durch seine physiologische Wirkung

schaften des Labouzyms.

<sup>1)</sup> Deutsch, med. Wochenschr. 1899 und PFLUGERS Arch, 79.

<sup>2)</sup> SCHUMBURG, VIRCHOWS Arch. 97. Vergl. ferner hinsichtlich der Literatur: SZYD-LOWSKI, Beitrag zur Kenntnis des Labenzym nach Beobachtungen an Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilkunde, N. F. 34; ferner Lörcher, Pflügers Arch. 69, wo man auch die einschlägige Literatur findet. Eine vorzügliche Zusammenstellung der Literatur über das Labenzym und seine Wirkung findet man bei E. FCLD, Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1, S. 468,

<sup>3)</sup> Vergl. RÖDÉN, Upsala Läkaref, Förh. 22; MORGENROTH, Zentralbl. f. Bakter. 26 und 27.

charakterisiert, und diese besteht darin, dass es die Milch oder kalkhaltige Kaseinlösungen bei neutraler oder sogar sehr schwach alkalischer Reaktion zum Gerinnen bringt. Das Gesetz der Labwirkung ist aber ein anderes als das der Pepsinwirkung, indem nämlich, wie namentlich FULD 1) gezeigt hat, wenigstens bis zu einer gewissen Grenze, die Gerinnungszeit T gleich einem Konstanten C, dividiert durch die Labmenge L ist. Dieses Gesetz gilt, wie Bang gezeigt hat, nicht für das Parachymosin.

Aus dem verschiedenen Gesetze der Pepsin- und Chymosinwirkung folgt schon mit Wahrscheinlichkeit, dass die wiederholt auftretende, namentlich von PAWLOW vertretene Ansicht, dass Pepsin und Chymosin denselben Stoff darstellen, nicht richtig sein kann. Die von Pawlow und Parastschuk als Beweise für diese Ansicht mitgeteilten Versuche leiden an prinzipiellen Fehlern, welche ihnen die Beweiskraft entnehmen. Auch die von SAWJALOW mitgeteilten Untersuchungen sind nicht entscheidend, und für die Nichtidentität beider Enzyme mitgeteilten Untersuchungen sind nient entscheidend, und ihr die Abendachten und Steher, Behauptete hat in neuerer Zeit Schmidt-Nielsen neue Beweise geliefert<sup>3</sup>). Nach Nencki und Steher, Behauptete hat in neuerer Zeit Schmidt-Nielsen neue Beweise geliefert<sup>3</sup>). Nach Nencki und Steher, Behauptete hat in neuerer Zeit Schmidt, soll das Enzym des Magensaftea ein Riesenmolekül darstellen, von Pepsin welches gleichzeitig der verschiedenen Wirkungen mächtig ist, indem nämlich jede Enzymwirkung an einem bestimmten Atomkomplexe desselben gebunden sein soll. Eine solche An. Chymosin nahme könnte allerdings plausibel erscheinen; umsomehr als Pepsin und Labenzym regelmässig zusammen im Tierreiche vorkommen. Da aber der durch Kälte fällbare Stoff des Magensaftes, welcher das Ferment darstellen soll, als ein Gemenge sich erwiesen hat, und da man ferner die zwei Enzyme, nach Glaessnen b) sogar die Proenzyme, voneinunder trennen kann, scheint auch diese Annahme nicht begründet zu sein.

Das Parachymosin unterscheidet sich von dem Chymosin u. a. dadurch, dass es Säuren gegenüber viel widerstandsfähiger ist, von Alkali aber viel leichter zerstört wird. Chlorkalzium begünstigt ungemein stärker die Kaseingerinnung durch Parachymosin als die durch Chymosin.

Das Chymosin kann wie andere Enzyme von feinen Niederschlägen mit niedergerissen und dadurch verhältnismässig rein erhalten werden. Man kann es auch aus der Magenschleimhaut durch Extraktion mit Glyzerin, jedoch von viel Eiweiß verunreinigt, erhalten.

Eine verhältnismäßig reine Lösung von Chymosin kann auf folgende Weise erhalten werden. Eine mit Salzsäure bereitete und darauf neutralisierte Infusion der Magenschleimhaut vom Kalbe wird wiederholt mit neuen Mengen Magnesiumkarbonat geschüttelt, bis das Pepsin ausgefällt worden ist. Das Filtrat, welches parstellung noch kräftig auf Milch wirkt, wird mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag mit des Labsehr verdünnter Schwefelsäure zerlegt, die saure Flüssigkeit abfiltriert und mit einer Lösung von Stearinseife in Wasser versetzt. Das Chymosin wird von den Fettsäuren mit niedergerissen, und wenn diese letzteren in Wasser verteilt und durch Schütteln mit Ather entfernt werden, bleibt das Enzym in der wässerigen Lösung zurück.

Plastein. Wie oben Kap. 2 S. 57 erwähnt wurde, hat zuerst Dani-LEWSKY die Fähigkeit der Lablösungen Albumosen zur teilweisen Gerinnung zu bringen und in sogen. Plasteine überzuführen gezeigt. Diese Wirkung, welche Flastein. auch anderen Enzymlösungen zukommt (vergl. S. 57), hat wahrscheinlich nichts mit dem Labenzyme zu tun, sondern rührt eher von einem anderen Enzyme

<sup>1)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 2; BANG I. c.

<sup>2)</sup> PAWLOW n. PARASTSCHUK, Zeitschr. f. physiol, Chem. 42; SAWJALOW ebenda 46; SCHMIDT-NIELSEN, ebenda 48.

<sup>3)</sup> GLAESSNER, HOFMEISTERS Beiträge 1; NENCKI u. SIEBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; PERELHARING, Fussnoten 1 u. 3, S. 356,

Die Natur dieses Enzymes wie auch das Wesen und die Bedeutung der Plasteinbildung sind noch unbekannt.

Magenlipase (Magensteapsin). F. Volhard 1) hat die Entdeckung gemacht, dass der Magensaft einer Fettspaltung mächtig ist, wenn nur das Fett in feiner Emulsion wie in Eigelb, Milch oder Rahm sich vorfindet. Wirkung, die jedoch nicht ganz unbestritten ist (Z. INOUYE), rührt von einem, durch Glyzerin aus der Schleimhaut extrahierbaren Enzym her, dessen Wirkung, wie es scheint, dem Gesetze von Schutz für das Pepsin folgt und dessen Mengen also wie die Quadrate der Mengen der enzymatischen Produkte sich verhalten. Das Enzym, welches aus einem Zymogen zu enstehen scheint, verhält sich bei verschiedenen Tieren in nicht ganz derselben Weise. Das Enzym des Schweinemagens ist äusserst empfindlich gegen Säure, aber weniger empfindlich gegen Alkali. Das Enzym aus Hunde- und Menschenmagen ist umgekehrt gegen Alkali sehr empfindlich, während es Säuren gegenüber verhältnismässig resistent ist (FROMME). Aus dem Schweinemagen wird das Enzym nur langsam durch Glyzerin extrahiert und das Extrakt zeigt seine maximale Wirkung erst nach mehreren Tagen. Das filtrierte Glyzerinextrakt ist unwirksam (FROMME).

Die Frage, ob bei der Bildung der freien Säure hauptsächlich die Beleg-

saftes.

Magen-

steansin

zellen oder die Hauptzellen oder beide beteiligt sind, ist strittig<sup>2</sup>). kann aber kein Zweifel darüber bestehen, dass die Salzsäure des Magensaftes von den Chloriden des Blutes abstammt, denn es findet bekanntlich eine Absonderung von ganz typischem Magensaft auch im Magen des nüchternen oder hungernden Tieres statt. Da die Chloride des Blutes in letzter Hand aus der Nahrung stammen, ist es leicht verständlich, dass, wie CAHN<sup>3</sup>) gezeigt hat, nach hinreichend anhaltendem Kochsalzhunger das aus dem Magen gewonnene Sekret aterial der (beim Hunde) zwar Pepsin, aber keine freie Salzsäure enthält. Nach Verab-<sup>38</sup> Magen- reichung von löslichen Chloriden wird sofort ein von Salzsäure sauer reagierender Magensaft wieder abgesondert. Nach Einführung von Alkalijodiden oder Bromiden kann übrigens, wie KÜLZ, NENCKI und SCHOUMOW-SIMANOWSKI 4) gezeigt haben, die Salzsäure des Magensaftes durch HBr und in geringerem Grade auch durch HJ ersetzt werden. Nach KOEPPE soll die Entstehungsort der Salzsäure weder das Blut noch die Drüsen, sondern das Mageninnere in der unmittelbaren Nähe der Wand sein. Die Salzsäure soll hier nach ihm aus den Chloriden der Nahrung entstehen, indem nämlich die semipermeable Wand nicht für die

<sup>1)</sup> VOLHARD, Münch. Med. Wochenschr. 1900 und Zeitschr. f. klin. Med. 42, 48. Vergl. auch Stade, Hofmeisters Beiträge 8; A. Fromme, ebenda 7; A. Zinsser, ebenda; H. ENGEL ebenda und INOUYE, Arch. f. Verdauungskrankh. 9.

<sup>2)</sup> Vergl. HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 18 u. 19 und HERMANNS Handbuch 5, T. 1, Absonderungsvorgänge; KLEMENSIEWICZ, Wiener Sitzungsber. 71; FRÄNKEL, PFLÜGERS Arch. 48 u. 50; CONTEJEAN I. c. Chapitre 2; KRANENBURG, Archives TEYLER Ser. II. Haarlem 1901 und Mosse, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 217.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 10.

<sup>4)</sup> KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 23; NENCKI u. SCHOUMOW, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 8.

Cl-Ionen wohl aber für die Na-Ionen und für H-Ionen permeabel ist. Da die Absanderung der Na-Ionen den Mageninhalt verlassen, soll eine äquivalente Menge H-Ionen aus Salzsäure dem Blute durch die Magenwand in das Mageninnere hinüberwandern und mit den Cl-Ionen Salzsäure bilden. Diese Theorie ist schon mit der Tatsache schwer zu vereinbaren, dass beim Hunde bei Scheinfütterung der leere Magen reichliche Mengen Saft absondert; man hat aber auch andere Einwände gegen sie erhoben (Benrath und Sachs). - Die Absonderung der freien Salzsäure aus dem alkalischen Blute hat man auch in anderer Weise zu erklären versucht (Maly, Bunge, L. Schwarz), bis jetzt hat man aber keine befriedigende Theorie aufstellen können 1).

Nach einer sehr reichlichen Mahlzeit, wenn der Pepsinvorrat im Magen fast vollständig erschöpft worden ist, sollen nach Schiff gewisse Stoffe, vor allem Dextrin, die Fähigkeit haben, eine Ladung der Schleimhaut mit Pepsin zustande zu bringen. Diese, von mehreren Forschern experimentell geprüfte Ladung mit "Ladungstheorie" ist wenigstens insoferne bestätigt worden, als die Angabe von SCHIFF, dass in dem Ventrikel eine pepsinbildende Substanz, ein "Pepsinogen" oder "Propepsin" vorkommen soll, als richtig sich erwiesen hat. Langley 2) ist es nämlich gelungen, das Vorkommen einer solchen Substanz in der Schleimhaut sicher zu zeigen. Diese Substanz, das Propepsin, zeigt eine Pepsinogen verhältnismässig grosse Resistenz gegen verdünnte Alkalien (eine Sodalösung eder Provon 5 p. m.), von welchen das Pepsin dagegen leicht zerstört wird (LANGLEY). Umgekehrt widersteht das Pepsin leicht der Einwirkung von Kohlensäure, welche das Propepsin leichter zerstört. Dass in der Schleimhaut ein Labzymogen und wahrscheinlich auch ein Steapsinogen vorkommen, ist schon oben hervorgehoben worden. Nach Herzen und seinen Mitarbeitern<sup>3</sup>) hat man zwischen "pepsinogenen" und "saft-treibenden" Stoffen zu unterscheiden. Zu jenen gehören Inulin und Glykogen, zu den rein saft-

treibende 415ed

pepsin-ONSDO Wirkung.

mehren dagegen die Menge des abgesonderten Saftes. Die Frage, in welchen Zellen die zwei Zymogene, besonders das Propepsin, gebildet werden, ist während mehrerer Jahre vielfach diskutiert worden. Während Bildungsort man in älterer Zeit allgemein die Belegzellen als Pepsinzellen betrachtete, hat der Zymo man später allgemein, hauptsächlich auf den Untersuchungen von Heidenhain und seinen Schülern, von LANGLEY u. a. sich stützend, die Pepsinbildung in die Hauptzellen verlegen wollen 1).

treibenden dagegen der Alkohol. Das Dextrin wirkt sowohl safttreibend wie pepsinogen,

überwiegend das letztere. Das Fleischextrakt, welches beide Wirkungen zeigt, ist überwiegend safttreibend. Die pepsinogene Wirkung besteht darin, dass durch sie das Zymogen in Pepsin

umgewandelt und dadurch der Pepsingehalt vermehrt wird; die safttreibenden Mittel ver-

Das Pylorussekret. Denjenigen Teil der Pylorusgegend des Hundemagens, welcher keine Fundusdrüsen enthält, hat Klemensiewicz reseziert, am

<sup>1)</sup> KOEPPE, PFLÜGERS Arch, 62; BENRATH u. SACHS ebenda 109; MALY, vergl. v. Bunge, Lehrbuch der physiol. u. pathol, Chem. 4. Aufl., Leipzig 1898; Schwarz, Hof-MEISTERS Beiträge 5.

<sup>2)</sup> SCHIFF, Legons and la physiol. de la digéstion 1867 2, Legons 25-27; LANGLEY u. EDKINS, Journ. of Physiol. 7.

<sup>3)</sup> PFLÜGERS Arch. 84.

<sup>4)</sup> Vergl. Fussn. 2, S. 364.

Das Pylorus sekret einen Ende blindsackförmig zusammengenäht und mit dem anderen Ende in die Bauchwunde eingenäht. Aus der so angebrachten Pylorusfistel konnte das Pylorussekret lebender Tiere gewonnen werden. Dieses Sekret ist alkalisch, dickflüssig, fast wie eine dunne Gallerte, reich an Muzin, mit einem spez. Gewichte von 1,009-1,010 und einem Gehalte von 16,5-20,5 p. m. festen Es enthält regelmässig, was auch HEIDENHAIN durch Beobachtungen an permanenten Pylorusfisteln konstatiert hat, Pepsin, bisweilen in nicht unbedeutender Menge. Contejean hat ebenfalls, obzwar in anderer Weise, das Pylorussekret untersucht und er hat gefunden, dass es sowohl Säure wie Pepsin enthält. Die alkalische Reaktion des von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ untersuchten Sekretes rührt nach ihm von einer infolge des operativen Eingriffes krankhaft veränderten Sekretion her, denn der Magen liefert unter abnormen Verhältnissen leicht einen alkalischen Saft statt eines sauren. Die Angaben von HEIDNHAIN und KLEMENSIEWICZ hat indessen ÅKERMANN bestätigen können. Kresteff, der nach anderer Methode operierte, und Schemiakine 1) sind ebenfalls zu demselben Resultate gelangt. KRESTEFF fand in dem Safte (vom Hund) zwar Pepsin, aber kein Chymosin. VERHAEGEN 2) hat beim Menschen gegen Ende der Ventrikelverdauung die Absonderung einer nicht saueren Flüssigkeit beobachtet, die nach ihm von der Pylorusgegend stammt.

Die Stärke der Absonderung des Magensaftes kann unter verschiedenen Verhältnissen nicht unbedeutend wechseln. Die Angaben über die Mengen des in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Magensaftes sind deshalb auch so unsicher, dass sie hier ohne Schaden weggelassen werden können.

Der Chymus und die Verdauung im Magen. Durch die chemische Reizung, welche die Speisen ausüben, sondert die Schleimhaut fortwährend Magensaft ab, welcher mit den verschluckten Speisen allmählich sich mischt und dieselben auch mehr oder weniger stark verdaut. Der im Magen während der Verdauung sich vorfindende, breiige oder dickliche Inhalt, welchen man Chymus nennt, ist jedoch nicht ein homogenes Gemenge der Ingesta unter sich und mit den verschiedenen Verdauungssäften, Magensaft, Speichel und Magenschleim, sondern die Verhältnisse scheinen mehr kompliziert zu sein.

Aus den Untersuchungen verschiedener Forscher wie HOFMEISTER und Schütz, Moritz, Cannon, Schemiakine<sup>3</sup>) u. a. über die Bewegungen des Magens geht hervor, dass dieses Organ aus zwei physiologisch differenten Teilen, dem Pylorusteil und dem Fundus, besteht. Der größere Fundusteil, welcher wesentlich als ein Reservoir dient, kann durch zeitweise auftretende starke Kontraktion der wie ein Sphinkter wirkenden Muskulatur zwischen ihm und dem

Chymus.

<sup>1)</sup> HEIDENHAIN u. KLEMENSIEWICZ l. c.; CONTEJEAN l. c. Chapitre 2 u. Skand. Arch. f. Physiol. 6; ÄKERMANN, ebenda 5; KRESTEFF, Malys Jahresber. 80; Schemiakine, Arch. des scienc. biolog. de St. Pétersbourg 10.

<sup>2)</sup> Vergleiche die Arbeiten von VERHAEGEN, "La Cellule" 1896 u. 1897.

<sup>3)</sup> HOFMEISTER u. SCHÜTZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20; MORITZ, Zeitschr. f. Biologie 32; CANNON, Amer. Journ. of Physiol. I, SCHEMIAKINE l. c.

Pylorusteile, von dem letzteren abgesperrt werden, nach einigen Forschern so vollständig, dass während dieser Kontraktion fast gar nichts von dem Fundusin den Pylorusteil hinübergehen kann. Im Gegensatz zum Fundusteile ist der Bewe-Pylorusteil der Sitz sehr kräftiger Kontraktionen, durch welche sein Inhalt innig mit Magensaft gemischt und auch durch den Pförtner in den Darm hineingetrieben wird.

Der Inhalt des Pylorusteiles reagiert sauer und hier findet eine kräftige Pepsinverdauung in dem mit Magensaft durchgemischten Inhalte statt. Inhalt des Fundusteiles verhält sich ganz anders. Durch sehr lehrreiche Untersuchungen an verschiedenen Tieren (Fröschen, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden) hat GRUTZNER 1) gezeigt, dass, wenn man den Tieren ver- Inhalt des schiedenfarbiges Futter verabreicht und den nach einiger Zeit herausgeschnittenen Magen mit dem Inhalte durchfrieren lässt, die Gefrierschnitte eine gesetzmässige Schichtung des Mageninhaltes zeigen. Diese Schichtung ist derart, dass die zuerst eingenommene Nahrung in direkter Berührung mit der Schleimhaut sich befindet, während die später aufgenommene in der ersteren eingeschlossen ist und vor der Berührung mit der Magenwand geschützt wird. Der leere Magen, dessen Wände sich berühren, wird nämlich so aufgefüllt, dass im allgemeinen die später aufgenommenen Nahrungsmittel in die Mitte der alten gelangen.

teiles

Dieser Anordnung zufolge unterliegen die Nahrungsmittel nur der Schleimhautoberfläche entlang dem Prozess der peptischen Verdauung, und es sind also in erster Linie diese oberflächlich gelegenen, mit Pepsin beladenen und mit Inhalt de Magensaft gemengten Partien der Ingesta, welche dem Pylorusteile zugeschoben, dort gemischt und verdaut und schliesslich in den Darm befördert werden. Der Fundusteil ist also weniger ein Verdauungs- als ein Auffüllungsorgan, und im Inneren desselben können die Speisen stundenlang verweilen, ohne auch mit einer Spur Magensaft in Berührung zu kommen.

Das nun Gesagte gilt wenigstens für die feste Nahrung. halten von Flüssigkeiten oder halbflüssiger Nahrung liegt noch keine hinreichend grosse Erfahrung vor. Nach GRÜTZNER soll aber auch in diesen Fällen ebensowenig wie bei der obengenannten Versuchsanordnung die hinabgeschluckten Nahrungsmittel regellos durcheinander sich mischen. Flüssigkeiten verlassen übrigens rasch den Magen, wie es scheint auch bei gemischter fester und flüssiger Kost.

Flüssige Nahrung

Der Umstand, dass nur die an der Schleimhaut liegenden Teile der Ingesta mit dem Magensafte sich mischen, während die Masse im Inneren nicht sauer reagiert, ist von besonderer Wichtigkeit für die Verdauung der Amylaceen im Magen. Hierdurch wird es nämlich verständlich, wie die Speicheldiastase, trotz ihrer Empfindlichkeit gegen Säuren, ihre Wirkung lange Zeit im Mageninhalte entfalten kann. Dass dem so ist, hatten übrigens Cannon und Day?) schon

<sup>1)</sup> PFLUGERS Arch. 106.

<sup>2)</sup> CANNON u. DAY, Amer. Journ. of Physiol. 9; FRIEDENTHAL, Arch. f. (Anat. Physiol. 1899, Suppl.

Stärkeverdauung im Magen. früher durch besondere Tierversuche gezeigt, und das Vorkommen von Zucker und Dextrin im Mageninhalte von Menschen ist wiederholt konstatiert worden. Bei den Fleischfressern, deren Speichel fast keine diastatische Wirkung zeigt, hat man a priori keine Verdauung von Stärke im Magen zu erwarten — abgesehen von den etwa vorkommenden Wirkungen von Mikroorganismen. Nach FRIEDENTHAL können aber Hunde Amylum leicht verdauen, und der Hundemagensaft soll nach ihm ein, sogar bei stark sauerer Reaktion wirksames diastatisches Enzym enthalten.

Der im Pylorusteile verarbeitete Mageninhalt wird durch die Pylorusöffnung schussweise in den Darm entleert. Diese Entleerungen sind grössenteils flüssig; dass aber dabei auch Stückchen fester Nahrung mit austreten, ist leicht verständlich und wiederholt beobachtet worden. Nach Beobachtungen von Busch an einer menschlichen Darmfistel gelangt fast unverdaute Nahrung, wie Fleischstückehen, regelmässig 15-30 Minuten nach dem Essen in den obersten Teil des Dünndarmes. In einem von Kthne beobachteten Falle von Duodenalfistel beim Menschen sah er schon zehn Minuten nach dem Essen ungeronnene, aber noch gerinnbare Milch und kleine Fleischstückehen aus der Fistel heraustreten. Die Zeit, innerhalb welcher der Magen seines Inhaltes sich entbürdet, muss also selbstverständlich von der gröberen oder feineren Zerteilung der Nahrung abhängen; sie hängt aber auch wesentlich von dem, reflektorisch vom Magen und Darme aus bewirkten Öffnen, resp. Schliessen des Pylorus ab, welches seinerseits von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung, dem Fettgehalte und Säuregrade des Magen- und Darminhaltes abhängig ist. Die Ausleerung von Nahrung in den Dünndarm hat nämlich, wie PAWLOW gezeigt, durch Chemoreflex eine Schliessung des Pylorus zur Folge, wobei namentlich die Salzsäure und das Fett wirksam sind, und es findet also in dieser Hinsicht eine Wechselwirkung zwischen Magen und Duodenum statt. Es muss also die zur Entleerung des Magens unter verschiedenen Verhältnissen erforderliche Zeit sehr wechseln können. In seinen zahlreichen Beobachtungen an dem kanadischen Jäger St. Martin fand BEAUMONT 1), dass der Magen im allgemeinen, je nach der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung, 1 1/2-5 1/2 Stunden nach der Mahlzeit leer geworden war.

Ausleerung des Mageninhaltes.

Auf die Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Nahrungsmittel den Magen verlassen, übt auch deren Verdaulichkeit einen wichtigen Einfluss aus. Mit Rücksicht auf eine ungleiche Verdaulichkeit im Magen muss man jedoch bezüglich der eiweissreichen Nahrungsmittel, welche ja den eigentlichen Gegenstand der Wirkung des Magensaftes darstellen, einen Unterschied machen zwischen der Geschwindigkeit einerseits, mit welcher das Eiweiss in Albumosen und Peptone übergeführt wird, und der Geschwindigkeit andererseits, mit welcher die Nahrungsmittel in Chymus übergeführt oder überhaupt derart verarbeitet

Busch, Virchows Arch. 14; Kühne, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 53; (Pawlow u.) Serdjukow, Malys Jahresber. 29; Lintwarew, Biochem. Zentralbl. I, S. 96. Vergl. auch Richet l. c.; Beaumont l. c.

werden, dass sie in den Darm leicht übergehen können. Dieser Unterschied ist besonders von praktischem Gesichtspunkte aus von Bedeutung. z. B. um die Wahl einer passenden Nahrung bei herabgesetzter Verdauungsfähigkeit im Magen sich handelt, ist es also von Wichtigkeit gerade solche Nahrungsmittel zu wählen, welche — gleichgültig ob ihr Eiweiss etwas leichter Verdau keit o oder schwieriger peptonisiert wird - möglichst leicht und rasch den Magen Nahru verlassen und die Wirksamkeit dieses Organes also möglichst wenig in Anspruch nehmen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind selbstverständlich im allgemeinen diejenigen Nahrungsmittel die verdaulichsten, welche schon von vorneherein flüssig sind oder in dem Magen leicht verflüssigt werden; aber diese Nahrungsmittel sind nicht immer die verdaulichsten in dem Sinne, dass ihr Eiweiss am leichtesten peptonisiert wird. So wird z. B. hartgesottenes Eiweiss bei einem Säuregrade von 1-2 p. m. HCl leichter peptonisiert als flüssiges 1); aber nichtsdestoweniger betrachtet man, und gewiss mit Recht, ein ungekochtes oder weichgekochtes Ei als leichter verdaulich als ein hartgesottenes. Ebenso kann das ungekochte Fleisch, wenn es auch von dem Magensafte, sobald es nicht sehr fein zerhackt worden ist, nicht rascher sondern eher langsamer als das gekochte peptonisiert wird, bei genügend feiner Zerteilung oft dem gekochten vorzuziehen sein.

Die grössere oder geringere Leichtigkeit, mit welcher verschiedene eiweissreiche Nahrungsmittel in dem Magen verdaut werden, ist verhältnismässig wenig studiert worden. Die eingehendsten und wichtigsten Untersuchungen hierüber rühren von FERMI<sup>2</sup>) her; da sie aber kein kurzes Besprechen gestatten, muss auf die Originalarbeit verwiesen werden.

Die Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Nahrung den Magen verlässt, ist von Cannon<sup>8</sup>) an Katzen studiert worden. Nach vorhergehendem Hungern erhielten die Tiere verschiedene Nahrung, wie Fleisch, Fett und Kohlehydrate mit Bismuthum subnitricum vermischt, und dann wurde mit Hilfe des Röntgenapparates die Zeit, nach welcher die Nahrung in den Darm überging, studiert. Die Kohlehydrate verliessen den Magen am schnellsten, die Eiweisskörper langsamer und am langsamsten das Fett. Wurden die Kohlehydrate Verdau vor dem Proteinfutter verabreicht, so verliessen sie den Magen mit gewöhnlicher Geschwindigkeit; wurden umgekehrt erst die Proteinstoffe und dann die Kohle-Nahr hydrate aufgenommen, so wurde die Entleerung der letzteren verzögert. Gemenge von Proteinfutter und Kohlehydraten verliess den Magen langsamer als die reinen Kohlehydrate aber rascher als das Proteinfutter allein. Das Fett, welches lange im Magen bleibt und nur in dem Masse, wie es aus dem Duodenum resorbiert und entfernt wird, den Magen verlässt, verzögert die Entleerung sowohl der Proteinstoffe wie der Kohlehydrate.

A STATE OF LANSING

<sup>1)</sup> WAWRINSKY, MALYS Jahresber. 8.

<sup>2)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl.

<sup>3)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 12.

The second Constitution of the Continuentary for resented responsibility in August court and givening the colorinar set so small made imper-The or there is no the Country and one storte, we see the discholished electrolis. on Constitution for farming of all all and anothers fortuning one mainter m the regulation of the magnification of the contract of the contract of the magnification of the contract of The recommend was not given that the appropriate and men the asher somerous factions in mercapity was manual mest intersprechend. In en die in Beleicht magelleben, einige Fiesener genie jemmende, insectionary data the Containing Contemple Virtuing con stemen Mengen accessed that dishardsoher harrings greenen. On independent wiedering the effective Victingues reconsecuted traction values of under Forester discrete a founded subsect that the Alkanes is more large many stress storent with tone size a fam Marke the or presentant with one promine texterior ton Jugacoh vor verifi and befurch in gassen and gainen der Vermanning Interlight ener Compressed Convergences Die enttrechende Wraing des A solvetic or solven, or dome it grigan harmonyment, worden,

beliening for tortehiodonon Natural genuties of ment in his minutes from schooling conders out network contact. Section has liesem Counder in in som de generale de la mestida in grantiacación. Conta alargeorgia el eletto in liter Commingsorbeit uns geteils als zu einem gertieben Gende vertreten kännen. sen best homonosprochond die Arbeit des Mayens zum kleineren oder grüseren for the dem friend decreemmen worden könne. Dem ist in der Tat auch Man nat nämlich an Handen und Katzen den Magen vollständig oder fast will rankly assurption Weeps t, Canvalter and Parties, over such dessen Antel un der Verdenungsarheit harch Temponnde der Pyloru-öffnung eliminiert (Letevier und Coxix), und in beiden Fällen ist es gelungen, die Tiere wohl ernührt und brüftig kürzere oder bingere Zeit am Leben zu erhalten. Auch beim Men chen 't ist dies gelangen. In diesen Fällen ist offenbar der Anteil des Magens an der Verdauungsarbeit von dem Darme übernommen worden; alier in bann hierbei nicht alle Nahrung gleich zut verdaut werden, und namentlich der Rindegewehe des Fleisches geht bisweilen in grösserer Menge unver-Jant in den Durmanskorungen über,

Um die Rolle des Ventrikels bei der Verdauung beurteilen zu können, beit nem auch den Gebalt desselben an Verdauungsprodukten zu bestimmen zu bemührt. Dieze, teils an Monachen und teils an Tieren ausgeführten Beweisennen bahen wie zu erwarten war, zu wechselnden Resultaten geführt it des Leiterzeiten en auf Hermann. Nach

100 mm



The Annal Director Victor Elm Med 39 Criticanna, Zentralbl. f. d. med. We also be also be a very some and Maxima and a Victor Course of Physiol. 1.

The second of th

den neueren Untersuchungen von E. Zunz werden aus dem gekochten Fleische im Magen des Hundes überwiegend Albumosen mit kleinen Mengen einfacherer Verdauungsprodukte und nur wenig Azidalbumin gebildet. Die Menge des Albumosenstickstoffes war regelmässig 90 p. c. von dem Stickstoffe der nicht TOBLER, welcher an Hunden mit Duodenalfisteln die koagulablen Substanzen. Verdauungsarbeit des Magens unter Verhältnissen, die der physiologischen Norm möglichst nahe kommen dürften, zu studieren sich bemüht hat, ist dagegen zu Verdauung im Magen. Nach Verfütterung von fein zerhacktem, mit anderen Resultaten gelangt. Wasser von Extraktivstoffen befreitem Fleisch fand er, dass von dem Gesamtstickstoff etwa 20-30 p. c. in dem Magen resorbiert werden, während etwa 20 p. c. in unlöslicher Form und 50-65 p. c. in gelöster Form den Magen verlassen. Die Hauptmasse des gelösten Eiweisses (etwa 80 p. c.) bestand aus Peptonen, der Rest aus Albumosen. Wiederum andere Resultate haben LONDON und Sulima erhalten. Sie experimentierten an Hunden, denen verschiedene Fisteln, wie Magen-, Pylorus- und Duodenalfisteln angelegt worden, und verwendeten als Verdauungsobjekt teils hart gesottenes Hühnereiweiss, welches den Hunden in einer Menge von 200 g in möglichst grossen Stücken gegeben wurde, und teils rohes Eiereiweiss. In beiden Fällen wurde, entgegen der Erfahrung von Tobler, im Magen von dem Eiweisse nichts resorbiert. Sie fanden ferner am Pylorusfistelhunde, dass nach Verfütterung von 200 g gekochtem Eiweiss die Hauptmenge der Verdauungsprodukte (ca. 87 p. c.) den Magen binnen der ersten zwei Verdauungsstunden verlassen. Von den Abbauprodukten waren im Mageninhalt meistens Albumosen enthalten, wogegen in den Magenentleerungen beim Pylorusfistelhunde die Peptone prävalierten. Die Albumosen scheinen im Magen länger zurückgehalten zu werden, wodurch eine weitere Umwandlung in Peptone ermöglicht wird.

Die Verhältnisse sind also, wie zu erwarten war, nicht immer dieselben und offenbar können bedeutende Schwankungen vorkommen. Man ist aber ziemlich allgemein der Ansicht gewesen, dass eine reichlichere Peptonisierung des Eiweisses in dem Magen nicht vorkommt und dass die eiweissreichen Nahrungsmittel vielmehr in dem Magen hauptsächlich nur für die eigentliche Verdauungsarbeit im Darme vorbereitet werden. Dass der Magen, wenigstens der Fundusteil desselben in erster Linie als Vorratskammer dient, geht schon aus der Form des Organes, namentlich bei gewissen Tieren, hervor, und diese Funktion des Magens kommt besonders bei einigen neugeborenen Tieren, Hunden und Katzen, zur Geltung. Bei diesen Tieren enthält das Sekret des Magens nur Säure, aber kein Pepsin, und das Kasein der Milch wird von der Säure allein zu festen Klümpchen oder einem festen, den Magen ausfüllenden Gerinnsel ausgefällt.

arbeit.

<sup>1)</sup> CAHN, Zeitschr. f. klin. Med. 12; ELLENBERGER u. HOFMEISTER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; CHITTENDEN u. AMERMAN, Journ. of Physiol. 14; E. ZUNZ, HOFMEISTERS Beiträge 8. Vergl. auch REACH, ebenda 4. Vergl. ferner ZUNZ, Annal. de la soc. roy. d. scienc. méd. et natur, de Bruxelles 12 u. 18; TOBLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45; LONDON u. SULIMA, ebenda 46.

Von diesem Gerinnsel gehen erst nach und nach kleinere Mengen in den Darm über und ein Überbürden des Darmes wird hierdurch verhindert. Bei anderen Tieren, wie bei Schlangen und einigen Fischen, welche ganze Tiere verschlucken, kann man sich jedoch davon überzeugen, dass der Löwenanteil der Verdauungsarbeit auf den Magen trifft. Die Bedeutung des Magens für die Verdauung kann also nicht ein für allemal festgeschlagen werden. Sie ist bei verschiedenen Tieren eine verschiedene; und selbst bei einem und demselben Tiere kann sie, je nach der feineren oder gröberen Zerteilung der Nahrung, der grösseren oder geringeren Geschwindigkeit, mit welcher die Peptonisierung stattfindet, dem rascheren oder langsameren Anwachsen der Salzsäuremenge usw. eine verschiedene sein.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, dass der von Salzsäure saure Ventrikelinhalt ziemlich lange Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann, während er dagegen, wenn die Salzsäure neutralisiert wird, bald einer Gärung, bei welcher Milchsäure und andere organische Säuren auftreten, anheimfällt, Nach Cohn hebt ein Gehalt von mehr als 0,7 p. m. freier Salzsäure die Milchsäuregärung, selbst unter sonst günstigen Bedingungen, vollständig auf; und nach Strauss und Bialocour liegt die Grenze der Milchsäuregärung bei einem Gehalte von 1,2 p. m. organisch gebundener Salzsäure. Die Salzsäure des Magensaftes hat also unzweifelhaft eine antifermentative und, wie die verdünnten Mineralsäuren überhaupt, eine antiseptische Wirkung. Diese Wirkung ist insoferne von Bedeutung, als dadurch gewisse krankheitserregende Mikroorganismen, wie z. B. der Kommabazillus der Cholera, gewisse Streptokokkusarten u. a. von dem Magensafte getötet werden können, während dagegen andere namentlich im Sporenstadium seiner Wirkung widerstehen. Von grossem Interesse ist es übrigens, dass der Magensaft auch die Wirksamkeit gewisser Toxalbumine, wie des Tetano- und Diphtherietoxines, abschwächen oder vernichten kann (NENCKI, SIEBER und SCHOUMOWA) 1),

fermentative Wirkung der Salzsäure.

Anti-

Dieser antifermentativen und antitoxischen Wirkung des Magensaftes wegen hat man auch die Annahme gemacht, dass die Hauptbedeutung des Magensaftes in der antiseptischen Wirkung desselben zu suchen sei. Die sowohl an Menschen wie an Tieren gemachten Erfahrungen, dass die Exstirpation des Magens ohne gesteigerte Darmfäulnis möglich ist <sup>2</sup>), sprechen indessen nicht zugunsten einer solchen Ansicht,

Diejenigen Gase, welche in dem Magen vorkommen, dürfen wohl, da die Salzsäure des Magensaftes den mit Gasentwickelung verbundenen Gärungen des Mageninhaltes hinderlich ist, wenigstens zum grössten Teil von der ver-

<sup>1)</sup> COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; STRAUSS u. BIALOCOUR, Zeitschr. f. klin. Med. 28. Vergl. auch Kühne, Lehrb., S. 57; Bunge, Lehrb., 4. Aufl., S. 148 u. 159; HIRSCHFELD, PFLÜGERS Arch. 47; NENCKI, SLEBER u. SCHOUMOWA, Zentralbl. f. Bakteriol. etc. 28. Bezüglich der Wirkung des Magensaftes auf pathogene Mikrobien wird im übrigen auf die Handbücher der Bakteriologie verwiesen.

<sup>2)</sup> Vergl. Carvallo u. Pachon l. c. und Schlatter bei Wróblewski l. c.

schluckten Luft und dem verschluckten Speichel einerseits und von den durch den Pförtner aus dem Darme zurückgetretenen Darmgasen andererseits herrühren. PLANER fand in dem Gasgemenge des Ventrikels beim Hunde 66-68 p. c. N, 23-33 p. c. CO<sub>2</sub> und nur wenig, 0,8-6,1 p. c. Sauerstoff. Hinsichtlich der Kohlensäure hat indessen Schierbeck 1) gezeigt, dass dieses Gas zum Teil von der Magenschleimhaut geliefert wird. Die Tension der Kohlensäure im Magen entspricht nach ihm im nüchternen Zustande 30-40 mm Hg. Sie steigt nach Aufnahme von Nahrung unabhängig von der Art derselben und kann während der Verdauung auf 130-140 mm Hg ansteigen. Die Kurve der Kohlensäuretension im Magen hat denselben Verlauf wie die Kurve der Azidität in den verschiedenen Phasen der Verdauung, und Schierbeck hat ferner gefunden, dass die Kohlensäuretension durch Pilokarpin bedeutend gesteigert, Nikotin dagegen sehr herabgesetzt werden kann. Nach ihm ist dementsprechend die Kohlensäure im Magen ein Produkt der Tätigkeit der sezernierenden Zellen.

Magen-inhalto.

Nach dem Tode, wenn der Ventrikel noch Speisen enthält, kann während der nur langsam stattfindenden Abkühlung der Leiche eine "Selbstverdauung" nicht nur des Magens, sondern auch der angrenzenden Organe stattfinden. Es hat dies zu der Frage geführt, warum denn der Magen nicht im Leben sich selbst verdaue. Seitdem von PAVY gezeigt worden, dass nach Unterbindung kleinerer Blutgefässe des Magens beim Hunde die entsprechenden Teile der Magenschleimhaut verdaut werden, hat man die Ursache in einer Neutralisation Selbstverdauung des Alkali des Blutes gesucht. Dass die Magens. der Säure des Magensaftes durch das Alkali des Blutes gesucht. Dass die Ursache der Nichtverdauung im Leben in der normalen Blutzirkulation zu suchen ist, kann nicht in Abrede gestellt werden; aber die Ursache liegt nicht in einer Neutralisation der Säure. Die Untersuchungen von FERMI und OTTE") sprechen vielmehr dafür, dass die Blutzirkulation in indirekter Weise durch die normale Ernährung des Zellprotoplasmas wirkt und dass infolge hiervon das lebendige Protoplasma den Verdauungsflüssigkeiten, sowohl dem Magen- wie dem Pankreassafte, gegenüber anders als das tote sich verhält. Worin diese Widerstandsfähigkeit des lebendigen Protoplasmas begründet ist, weiss man jedoch nicht. Einige stellen sie in naher Beziehung zu der Absonderung des von Danilewsky, Hänsel und Weinland entdeckten Antipepsins, was jedoch schwer zu verstehen ist. In der Magenschleimhaut kommen unzweifelhaft Stoffe vor, welche die Wirkung des Pepsins etwas hemmen konnen; ob diese Stoffe Antipopenzymatischer Natur sind, steht jedoch noch dahin. Das Weinland sche Antipepsin steht insoferne den Enzymen nahe, als es thermolabil ist, wogegen die Antipepsine von Danilewsky, Hänsel und O. Schwarz 3) dem Erhitzen Wider-

<sup>1)</sup> PLANER, Wien. Sitzungsber. 42; SCHIERBECK, Skand. Arch. f. Physiol. 8 u. 5.

<sup>2)</sup> PAVY, Philos, Transact. 153, Part, 1 und Guys Hospital Reports 13; OTTE, Travaux du laboratoire de l'institut de Physiol, de Liége 5, 1896, wo man die Literatur findet.

<sup>3)</sup> Vergl. Hänsel, Bioch. Zentralbl. 1, S. 404 und 2, S. 526. Weinland, Zeitscht. 1. Biologie 44; SCHWARZ, HOFMEISTERS Beiträge 6.

stand leisten und kaum als enzymartige Stoffe aufzufassen sein dürften. Dies gilt wenigstens von dem thermostabilen Antipepsin Schwarz', welches übrigens nicht die Biuretreaktion gibt. Abgesehen von der noch unbekannten Natur dieser Stoffe wirkt aber sowohl der natürliche Magensaft wie eine saure Infusion der Schleimhaut so ausserordentlich kräftig verdauend, dass die hemmende Wirkung der Antipepsine nur bei besonderer Versuchsanordnung bemerkbar wird, und es ist deshalb schwer einzusehen, wie die Antipepsine eine schützende Wirkung im Leben ausüben könnten.

bnormiigensaftbeonde rung.

Unter pathologischen Verhältnissen können Abnormitäten der Sekretion wie auch der Aufsaugung und der motorischen Arbeit des Magens vorkommen. Das Pepsin dürfte wohl nur äusserst selten fehlen, wenn auch dessen Menge bedeutend schwankt, wogegen ein Fehlen des Labenzymes, wie oben erwähnt, in mehreren Fällen vorkommen kann. Die Säure betreffend ist zu erwähnen, dass die Sekretion derselben teils vermehrt, so dass ein abnorm saurer Magensast abgesondert wird, und teils derart vermindert sein kann, dass wenig oder fast keine Chlorwasserstoffature sezerniert wird. Auch eine Hypersekretion von saurem Magensaft kommt bisweilen vor. Bei Absonderung von zu wenig Salzsäure treten dieselben Verhältnisse wie nach Neutralisation des sauren Ventrikelinhaltes ausserhalb des Organismus ein. Es treten jetzt Gärungsprozesse auf, bei welchen neben Milchsäure auch flüchtige fette Säuren, wie Buttersäure, Essigsäure u. a., und Gase, wie Wasserstoff, auftreten. Diese Gärungsprodukte finden sich deshalb auch oft im Magen bei chronischem Magenkatarrh, wobei sie zum Aufstossen, Sodbrennen und anderen Symptomen Anlass geben können.

toffe im Magennhalte.

Pepsin.

Unter den im Mageninhalte gefundenen fremden Stoffen sind zu nennen: Harnstoff oder daraus entstandenes Ammoniumkarbonat bei der Urämie, Blut, welches meistens durch die Wirkung des Magensaftes eine, durch die Anwesenheit von Hämatin schwarzbraune Masse darstellt, Galle, welche besonders beim Erbrechen leicht durch den Pylorus in den Magen hineinkommt, deren Anwesenheit jedoch ohne Bedeutung zu sein scheint.

Will man Magensaft oder Mageninhalt auf die Anwesenheit von Pepsin prüfen, so kann man hierzu Fibrin verwenden. Wird dieses unmittelbar nach dem Schlagen des Blutes vollständig ausgewaschen, stark ausgepresst und in Glyzerin eingelegt, so kann es fast beliebig lange aufbewahrt werden und zu 1fung auf der Pepsinprobe brauchbar sein. Der Magensaft oder der, wenn nötig, vorher mit Salzsäure von 1 p. m. verdünnte Mageninhalt wird filtriert und bei Zimmertemperatur mit Fibrin geprüft, wobei man nie unterlassen darf, eine Kontrolleprobe mit Säure allein und einer anderen Portion desselben Fibrins anzustellen. Ist der Faserstoff innerhalb einer oder ein paar Stunden nicht merkbar verdaut, so findet sich kein Pepsin oder höchstens nur unwesentliche Spuren von solchem.

Zur Prüfung auf das Labenzym muss man die Flüssigkeit erst genau neutralisieren. Zu 10 ccm ungekochter, amphoter (nicht sauer) reagierender Kuh-1fung auf milch setzt man dann 1-2 ccm der filtrierten, neutralen Flüssigkeit. Bei Gegenwart von Lab soll die Milch bei Körpertemperatur innerhalb 10-20 Minuten ohne Anderung der Reaktion zu einer festen Masse gerinnen. Ist die Milch durch den Zusatz von Magenflüssigkeit etwas zu viel verdünnt worden, so erhält man nur gröbere Flöckchen und kein festes Gerinnsel. Zusatz von Kalksalzen ist zu vermeiden, weil die letzteren, wenn von ihnen etwas zu viel zugesetzt worden, eine partielle Koagulation auch bei Abwesenheit von typischem Lab hervorrufen können.

In mehreren Fällen ist es besonders wichtig, den Säuregrad des Magensaftes zu bestimmen. Dies kann durch Titration nach gewöhnlichen Methoden geschehen. Als Indikator darf man dabei nicht das Phenolphthalein verwenden, weil man damit bei Gegenwart von etwas grösseren Eiweissmengen zu hohe Werte erhält. Dagegen kann man mit empfindlichem Lackmuspapier gute Resultate erhalten. Obzwar nun die saure Reaktion eines Mageninhaltes von mehreren Säuren gleichzeitig bedingt sein kann, wird jedoch hier wie in anderen

Bestimung der zidität. Fällen der Säuregrad nur durch eine einzige Säure, z. B. HCl, ausgedrückt. Im allgemeinen zieht man es jedoch vor, die Azidität durch die Anzahl com  $\frac{N}{10}$ Natronlauge, welche zur Neutralisation sämtlicher Säure in 100 ccm Magenflüssigkeit erforderlich sind, auszudrücken. Eine Azidität von beispielsweise 43 p. c. bedeutet also, dass zur Neutralisation von 100 ccm Magenflüssigkeit  $43 \text{ ccm } \frac{N}{10} \text{ Natronlauge erforderlich sind.}$ 

Von Wichtigkeit ist es auch, die Natur der im Mageninhalte vorkommenden Säure, bezw. Säuren, ermitteln zu können. Zu dem Zwecke und besonders zum Nachweis von freier Salzsäure sind zahlreiche Farbenreaktionen vorgeschlagen worden, welche sämtlich darauf basieren, dass die genannten Farbstoffe schon mit sehr kleinen Mengen Salzsäure eine charakteristische Färbung geben, während sie von Milchsäure und anderen organischen Säuren nicht oder erst bei einer Konzentration der letzteren, welche in dem Mageninhalte kaum vorkommen kann, den charakteristischen Farbenwechsel zeigen. Solche Reagenzien sind: ein Gemenge von Ferriazetat- und Rhodankaliumlösung (das Mohrsche, Reagenze von mehreren Forschern modifizierte Reagenz), Methylanilinviolett, Tropäolin 00, Kongorot, Malachitgrun, Phlorogluzin-Vanillin, Dimethylamidoazobenzol u. a. Als Reagenzien auf freie Milchsäure sind dagegen von Uffelmann eine stark verdünnte, amethystblaue Lösung von Eisenchlorid und Karbolsäure oder auch eine stark verdünnte, fast ungefärbte Lösung von Eisenchlorid vorgeschlagen worden. Diese Reagenzien geben mit Milchsänre, nicht aber mit Salzsäure oder mit flüchtigen fetten Säuren, eine zeisig- oder zitronengelbe Farbe.

Uber den Wert dieser Reagenzien auf freie Salzsäure oder Milchsäure ist indessen viel gestritten worden. Unter den Reagenzien auf freie Salzsäure scheinen jedoch insbesondere die GÜNZBURGSche Phlorogluzin-Vanillinprobe, die Probe mit Tropäolin 00, in der Wärme nach Boas ausgeführt, und die Probe mit Dimethylamidoazobenzol, welche die empfindlichste sein soll, sich gut bewährt zu haben. Fallen diese Reaktionen positiv aus, so dürfte auch wohl die Anwesenheit von Salzsäure bewiesen sein. Ein negatives Ergebnis schliesst dagegen nicht die Gegenwart von Salzsäure aus, weil die Empfindlichkeit dieser Reaktionen einerseits eine begrenzte ist und andererseits auch durch gleichzeitige Gegenwart von Eiweiss, Pepton und angeblich auch anderen Stoffen mehr oder weniger beein- verschieträchtigt werden kann. Die Milchsäurereaktionen können ihrerseits auch negativ denen Reaktionen. ausfallen bei Gegenwart von einer, der Milchsäuremenge gegenüber, verhältnismässig grossen Menge von Salzsäure in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Auch Zucker, Rhodan und andere Stoffe sollen diesen Reagenzien gegenüber wie Milchsäure sich verhalten können.

Behufs des Nachweises der Milchsäure schüttelt man am sichersten mit Äther aus und prüft den Rückstand nach der Verdunstung des Äthers. Nach dem Verdunsten des letzteren kann man in verschiedener Weise prüfen. Boas 1) Narhweis benutzt hierzu die Eigenschaft der Milchsäure, bei vorsichtiger Oxydation mit Schwefelsäure und Braunstein in Aldehyd und Ameisensäure zu zerfallen. Den Aldehyd weist man durch die Bildung von Jodoform, mit alkalischer Jodiösung, oder als Aldehydquecksilber, mit dem Nesslerschen Reagenze, nach.

Die quantitative Bestimmung besteht in der Jodoformbildung mit N Jodiösung und Kalilauge, Übersäuern mit Salzsäure, Titration mit  $\frac{N}{10}$  Natriumarsenitlösung und zurück-

<sup>1)</sup> Deutsch, med. Wochenschr. 1893 und Münch, med. Wochenschr. 1893.

Freie und

physioloisch wirk-

slure.

376

titrieren mit Jodlösung nach Zusatz von Stärkekleister, bis zur beginnenden Bla (Siehe im übrigen die Originalaufsätze.) Die Brauchbarkeit dieser Methode setzt je Anwendung eines ganz alkoholfreien Äthers voraus.

Zur Prüfung auf Milchsäure empfehlen CRONER und CRONHEIM anilinhaltige Jodjodkaliumlösung. Die Milchsäure geht hierbei in Jodofor welches mit dem Anilin den widerlichen Isonitrilgeruch entwickelt. Ei schüttelung der Milchsäure mit Äther ist nicht erforderlich; dagegen selbstverstündlich Alkohol wer Azeton nicht zugegen sein

selbstverständlich Alkohol oder Azeton nicht zugegen sein. Um den Wert der verschiedenen Reagenzien auf freie Salzsäure

beurteilen zu können, ist es selbstverständlich in erster Linie von de grössten Wichtigkeit, darüber im klaren zu sein, was man unter dem freie Salzsäure zu verstehen hat. Es ist eine allbekannte Tatsache, Salzsäure von Eiweissstoffen gebunden werden kann, und nach einer reichen Mahlzeit kann also ein bedeutender Teil der Salzsäure in Ver

reichen Mahlzeit kann also ein bedeutender Teil der Salzsäure in Ver mit Eiweiss in dem Mageninhalte sich vorfinden. Diese, an Eiweiss ge Salzsäure kann nicht als frei angesehen werden, und aus diesem Gri

Salzsäure kann nicht als frei angesehen werden, und aus diesem Gratrachten einige Forscher als weniger brauchbar alle solche Methoden, die unten zu besprechende Methode von Sjögvist, sämtliche an anor

Basen nicht gebundene Salzsäure anzeigen. Demgegenüber ist indessei merken, dass, nach den Erfahrungen vieler Forscher, die an Eiweiss ge Salzsäure physiologisch wirksam ist. Diejenigen Reaktionen (Farbstoffrea welche nur die wirklich freie Salzsäure angeben, zeigen also, wenn d

fahrungen richtig sind, nicht sämtliche physiologisch wirksame Salzsi Der Vorschlag, statt der "freien" die "physiologisch wirksame" Salzsäure stimmen, hat also eine gewisse Berechtigung; und da die Begriffe fr

physiologisch wirksame Salzsäure sich gegenseitig nicht decken, muss Bautsiland der Wartes einer bestimmten Bauktion etwa demit im

Beurteilung des Wertes einer bestimmten Reaktion stets damit im sein, ob man die wirklich freie oder physiologisch wirksame Salzsä

stimmen will.

Die saure Reaktion kann indessen teils von freier Säure, teils von Salzen (Monophosphaten) und teils von beiden herrühren. Nach Leo man auf saure Phosphate mit kohlensaurem Kalk prüfen, von dem Säure, nicht aber die Monophosphate neutralisiert werden. Reagiert der saft nach dem Schütteln mit Kalziumkarbonat und dem Austreiben der säure durch einen Luftstrom neutral, so enthielt er freie Salzsäure, resauer, so enthielt er saure Phosphate, und wenn er weniger stark sauet fänglich reagiert, so enthielt er sowohl freie Säure wie saure Phosphate, ist jedoch nicht zu überschen, dass eine schwach saure Reaktion nach handeln mit Kalziumkarbonat auch von Eiweiss herrühren kann. Diese kann auch zur quantitativen Bestimmung der freien Säure benutzt wer-

Methode von Leo.

Zur Bestimmung der freien Salzsäure hat man verschiedene Tit methoden vorgeschlagen, die jedoch aus den in einem vorigen Kapit-Bestimmung der Alkaleszenz des Blutscrums S. 191) angeführten Gründ zu sieheren Resultaten führen können. Zu dieser Bestimmung sind physchemische Methoden notwendig, die aber bisher nicht für klinische grössere Anwendung erfahren haben. Da der Umfang und der Pla Buches es nicht gestatten, die für klinische Zwecke ausgearbeiteten verse Methoden zur augmnitativen Bestimmung der Salzsäure zu bestrichen.

to Berlin, K. L. Washenschrift, J. J. S. 1181.

Jennsahl, f. d. Med. Wissenson, 1880, S. 481. Prittoffss Arm. 48, S. Berlin, alm. Whytensehr, 107, S. 1491.

dieser Hinsicht wie auch bezüglich der Ausführung der qualitativen Proben auf Bestim-Salz- und Milchsäure auf die Handbücher der klinischen Untersuchungsmethoden freien Salzvon v. JAKSCH und von EULENBUBG, KOLLE und WEINTRAUD, wie auf die Arbeit von O. Reissner, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 48, hingewiesen.

Zur Bestimmung der Gesamtsalzsäure dienen die Methoden von Leo, HAYEM und WINTER und MARTIUS und LÜTTKE und von REISSNER und die folgende, von MÖRNER und SJÖQVIST 1) herrührende Methode.

Die Methode von K. MÖRNER und SJÖQVIST gründet sich darauf, dass beim Eintrocknen von Magensaft mit Baryumkarbonat und Verkohlen des Rückstandes die organischen Säuren verbrannt werden und unlösliches Baryumkarbonat geben, während die Salzsäure lösliches Baryumchlorid liefert, aus dessen Menge die Menge der ursprünglich vorhandenen Salzsäure berechnet werden kann. 10 ccm des filtrierten Mageninhaltes werden in einer kleinen Platinoder Silberschale mit einer Messerspitze reinem, chlorfreiem Baryumkarbonat versetzt und eingetrocknet. Der Rückstand wird verkohlt und während einiger Minuten gelinde geglüht. Methode von Die erkaltete Kohle wird mit Wasser sein zerrieben, mit kochendem Wasser vollständig Mörner und extrahiert und das Filtrat (etwa 50 ccm) nach dem Zusatz von Ammoniumazetat und Essigsäure aufgekocht und mit Ammoniumchromat gefällt. Den genau aufgesammelten und ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser durch Zusatz von ein wenig HCl, setzt KJ und Salzsäure hinzu und titriert auf Jod mit Hyposulfitlösung. Die Reaktionen verlaufen nach folgendem Schema: 4 HCl + 2 BaCO<sub>8</sub> = 2 BaCl<sub>2</sub> + 2 HO<sub>2</sub> + 2 CO<sub>2</sub>; 2 BaCl<sub>2</sub> + 2 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> = 2 BaCrO<sub>4</sub> + 4 NH<sub>4</sub>Cl; 2 BaCrO<sub>4</sub> + 16 HCl + 6 KJ = 2 BaCl<sub>2</sub> + Cr<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> + 8 H<sub>2</sub>O + 6 KCl + 3 J<sub>2</sub> und 3 J<sub>2</sub> + 6 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 6 NaJ + 3 Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Von der Hyposulfitlösung entspricht je 1 eem 3 mgm HCl. Ausführlichere Angaben über die erforderlichen Lösungen und die Ausführung der Methole findet man bei Störvers in Zeitschlichen Lösungen und die Ausführung der Methode findet man bei Sjögvist in Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 32.

Zur Prüfung auf flüchtige Fettsäuren soll der Ventrikelinhalt nicht direkt destilliert werden, weil bei der Zersetzung von anderen Stoffen, wie Eiweiss und Hämoglobin, auch flüchtige Säuren entstehen können. Man fällt deshalb den neutralisierten Mageninhalt mit Alkohol bei Zimmertemperatur, filtriert rasch, presst aus und extrahiert wiederum mit Alkohol. Die alkoholischen Extrakte werden mit Soda schwach alkalisch gemacht und der Alkohol abdestilliert. Der Prüfung auf Rückstand wird dann mit Schwefel- oder Phosphorsäure angesäuert und destil- fettsäuren. liert. Das mit Soda neutralisierte, neue Destillat wird im Wasserbade zur Trockne verdunstet. Den Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol, filtriert, destilliert den Alkohol ab und löst den neuen Rückstand in wenig Wasser. Diese Lösung kann mit Schwefelsäure und Alkohol oder mit Eisenchlorid direkt auf Essigsäure geprüft werden. Auf Ameisensäure kann man mit Silbernitrat, welches eine rasch sich schwärzende Fällung gibt, und auf Buttersäure durch den Geruch nach Zusatz von einer Säure prüfen. Bezüglich der Methoden zur ausführlicheren Untersuchung auf die verschiedenen flüchtigen fetten Säuren muss auf ausführliche Handbücher verwiesen werden.

## III. Die Darmschleimhautdrüsen und ihre Sekrete.

Das Sekret der Brunnerschen Drüsen. Diese Drüsen sind teils als kleine Pankreasdrüsen und teils als Schleim- oder Speicheldrüsen aufgefasst worden. Ihre Bedeutung dürfte auch bei verschiedenen Tieren eine verschiedene sein. Beim Hunde sind sie nach Grützner den Pylorusdrüsen am meisten verwandt und sollen Pepsin enthalten. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen von Glaessner und von Ponomarew2), welche voneinander nur darin

<sup>1)</sup> Man vergl, bezüglich sämtlicher hier genannten Methoden die Arbeit von REISSNEB l. c.

<sup>2)</sup> GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. 12; GLAESSNER, HOFMEISTERS Beiträge 1; PONOMAREW, Biochem. Zentralbl. 1, S. 351; ABDERHALDEN u. RONA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

Brunner-

Lieberkühn-

scholbrüsen

abweichen, dass nach Ponomarew das Sekret bei alkalischer Reaktion unwirksam ist und demnach nur Pepsin enthält, während es nach Glaessner sowohl bei saurer wie bei alkalischer Reaktion wirksam ist und Pseudopepsin enthalten soll. Nach Abderhalden und Rona enthält das reine Duodenalsekret des Hundes ein proteolytisches Enzym, welches nicht dem Trypsin- sondern dem Pepsintypus angehört. Die Angaben über das Vorkommen eines diastatischen Enzyms in den Brunnerschen Drüsen sind streitig.

Das Sekret der Lieberkühnschen Drüsen. Das Sekret dieser Drüsen ist mit Hilfe von am Darme, nach den Methoden von Thirry und Vella angelegten Fisteln studiert worden. Bei nüchternen Tieren (Hund) findet, wenn die Schleimhaut nicht gereizt wird, keine oder fast keine Absonderung statt. Beim Lamme ist dagegen nach PREGL die Absonderung kontinuierlich. Aufnahme von Nahrung ruft die Sekretion hervor und verstärkt (beim Lamme) eine schon bestehende Sekretion. In derselben Weise soll beim Hunde mechanische, chemische oder elektrische Reizung wirksam sein (THIRY). Auch beim Menschen wird die Sekretion durch lokale Reizung der Schleimhaut bedeutend gesteigert (HAMBURGER und HEKMA) 1). In dem von diesen Forschern beobachteten Falle floss der Saft am reichlichsten des Nachts, sowie zwischen 5 und 8 Uhr nachmittags, am spärlichsten zwischen 2 und 5 Uhr nachmittags. Pilokarpin vergrössert beim Lamme die Absonderung nicht und beim Hunde scheint es wenigstens nicht immer wirksam zu sein (GAMGEE)2). Unter den chemisch wirkenden Reizmitteln sind besonders zu nennen Säuren und Magensaft, welch letzterer durch seine Säure wirkt. Die Wirkung der Säure scheint indessen eine indirekte, durch Vermittelung des unten zu erwähnenden Sekretins, zu sein. Mehrere Salze, NaCl, Na, SO, u. a., können sowohl nach intravenöser oder subkutaner Einführung wie nach direkter Applikation auf die Peritonealoberfläche des Darmes eine reichliche Sekretion von Flüssigkeit in den Darm bewirken, und diese Wirkung kann durch die antagonistische, hemmende Wirkung eines Kalksalzes aufgehoben werden (Mac Callum)3). Die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Saftes hat man nicht genau bestimmen können.

Absonderung Nach Delezenne und Frouts soll der bei Vermeidung von jeder mechanischen Reizung spontan aus einer Fistel ausfliessende Saft beim Hunde 10 mal so reichlich im Duodenum wie in den mittleren oder unteren Teilen von Jejunum sein. Im oberen Teile der Dünndärme ist dagegen nach Röhmann das Sekret beim Hunde spärlicher, schleimig gallertähnlich, in dem unteren mehr dünnflüssig mit gallertähnlichen Klümpchen oder Flöckchen. Der Darmsaft reagiert

<sup>1)</sup> THIRY, Wien, Sitzungsber, 50; VELLA, MOLESCHOTTS Untersuch. 13; PREGL, PFLÜGERS Arch. 61; GAMGEE, Die physiol. Chem. d. Verdauung, Deutsche Ausgabe 1897, S. 428, wo nuch die Befunde von Vella und Masloff angeführt sind; Krüger, Zeitschr. f. Biologie 37; Hamburger u. Hekma, Journ, de physiol, et de path. générale 1902 und 1904.

<sup>2)</sup> Vergl. l. c. Fussnote 2.

<sup>3)</sup> Univers. of California Publications 1, 1904.

gegen Lackmus stark alkalisch, entwickelt nach Säurezusatz Kohlensäure und enthält (beim Hunde) eine fast konstante Menge NaCl und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, bezw. 4,8—5 und 4—5 p. m. (Gumilewski, Röhmann) 1). Im Darmsafte des Lammes entsprach die Alkaleszenz 4,54 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Der Darmsaft enthält Eiweiss Der Darm-(Thiry fand 8,01 p. m. davon), dessen Menge mit der Dauer der Absonderung abnehmen soll. Die Menge der festen Stoffe ist schwankend. Sie beträgt bei Hunden 12,2-24,1 p. m., beim Lamme 29,85 p. m. Das spez. Gew. war beim Hunde (THIRY) 1,010-1,0107 und beim Lamme (PREGL) als Mittel 1,01427. Der Darmsaft des Lammes enthielt 18,097 p. m. Eiweiss, 1,274 p. m. Albumose und Muzin, 2,29 p. m. Harnstoff und 3.13 p. m. übrige organische Stoffe.

Über den Darmsaft des Menschen liegen Untersuchungen von DEMANT, TURBY und MANNING, H. HAMBURGER und HEKMA und NAGANO 2) vor. Auch beim Menschen ist der Darmsaft von niedrigem spez. Gewicht, etwa 1,007, einem Gehalte von gegen 10-14 p. m. festen Stoffen und gegen Lackmus Monschen. stark alkalischer Reaktion. Der Gehalt an Alkali, als Natriumkarbonat berechnet, beträgt nach NAGANO, HAMBURGER und HEKMA 2,2 p. m., der Gehalt an NaCl 5,8—6,7 p. m. Die Gefrierpunktsbestimmung ergab — 0,62° C (HAMBURGER und HEKMA).

Der Darmsaft des Hundes enthält nach Boldireff 3) eine Lipase, die besonders auf emulgiertes Fett (Milch) wirkt und von der Pankreaslipase verschieden ist. Der Darmsaft enthält ferner sowohl bei Tieren wie beim Menschen das von O. Cohnheim entdeckte Enzym, Erepsin, welches regelmässig nicht auf natives Eiweiss sondern auf Albumosen und Peptone spaltend wirkt, und endlich wirkt er auch schwach amylolytisch. Der Saft und, wie mehrere Forscher behauptet haben, in noch höherem Grade die Schleimhaut enthält ferner, wie die von neueren Forschern bestätigten Beobachtungen von Paschutin, Brown und Heron, Bastianelli und Tebb<sup>4</sup>) u. a. gezeigt haben, Invertase und Enzyme. Auch ein den Milchzucker invertierendes Enzym, eine Laktase, kommt wie die Untersuchungen von RÖHMANN und LAPPE, PAUTZ und VOGEL, Weinland, Orbán<sup>5</sup>) gelehrt haben, hei neugeborenen Kindern und jungen Tieren aber auch bei erwachsenen Säugetieren, welche Milch in der Nahrung erhalten, vor. Die Laktase kann ebenfalls reichlicher in der Schleimhaut als in dem Safte enthalten sein.

è.

<sup>1)</sup> DELEZENNE u. FROUIN, Compt. rend. soc. biolog. 56; GUMILEWSKI, PFLUGERS Arch. 89; RÖHMANN ebenda 41.

<sup>2)</sup> DEMANT, VIRCHOWS Arch. 75; TURBY u. MANNING, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 1892, S. 945; HAMBURGER u. HEKMA l. c.; NAGANO, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 9.

<sup>3)</sup> BOLDIREFF, Archives d. scienc. biolog. de St. Pétersbourg 11.

<sup>4)</sup> PASCHUTIN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1870, S. 561; Brown u. HERON, Annal. d. Chem. u. Pharm. 204; Bastianelli, Moleschotts Untersuch. 14 (ältere Literatur). Vergl. ferner MIURA, Zeitschr. f. Biologie 82; WIDDICOMBE, Journ. of Physiol. 28; TEBB, ebenda 15.

<sup>5)</sup> RÖHMANN u. LAPPE, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28; PAUTZ u. VOGEL, Zeitsch f. Biologie 82; WEINLAND, ebenda 88; ORBAN, MALYS Jahresber. 29.

Ausser dem Erepsin und den oben genannten Enzymen enthält die Darmschleimhaut auch Antienzyme, Antipepsin und Antitrypsin (DANILEWSKY, Antienzyme Weinland 1), ferner Enterokinase oder eine Muttersubstanz derselben und Entero-kinase endlich auch das sog. Prosekretin. Diese zwei letztgenannten Stoffe, die in inniger Beziehung zu der Absonderung des Pankreassaftes stehen, sollen im Zusammenhange mit dieser Verdauungsflüssigkeit abgehandelt werden.

Die verschiedenen Enzyme werden nicht in gleicher Menge in allen Abschnitten des Darmes gebildet. Lipase, Diastase und Invertase kommen nach Boldreff überall im Darme vor, die Kinase dagegen nur in den oberen Teilen (BOLDIREFF, BAYLISS und STARLING, DELEZENNE). Nach HERMA kommt die Kinase im ganzen Darme vor, am reichlichsten jedoch im Duodenum und in den oberen Teilen des Jejunums. Die Enzyme finden sich nach Falloise im allgemeinen am reichlichsten in den obersten Teilen des Darmes; das Erepsin soll aber in grösserer Menge in Jejunum als im Duodenum vorhanden sein. Bezüglich des Erepsins sind indessen nach den Untersuchungen von VERNON die Verhältnisse bei verschiedenen Tieren etwas ungleich. Bei der Katze und stehungsort dem Igel ist das Duodenum reicher an Erepsin als das Jejunum und Ileum; beim Kaninchen ist umgekehrt das Ileum bedeutend reicher daran als das Duodenum. Das Sekretin wird nach BAYLISS und STARLING ausschliesslich im oberen Teile des Darmes gebildet. Als Bildungsstätten der Enzyme werden im allgemeinen die Epithelzellen der Drüsen oder der Schleimhaut bezeichnet, und dasselbe gilt nach BAYLISS und STARLING, HERMA, FALLOISE u. a. auch für die Enterokinase, welche dagegen nach Delezenne<sup>2</sup>) in den Leukozyten und den Peyerschen Drüsen gebildet wird. Die Darmschleimhaut enthält nach BOTTAZZI<sup>8</sup>) ein sehr kompliziertes Proteid, welches

Darmproteid.

Rnt

der Enzyme

hervor und wirkt erregend auf die peristaltische Bewegung. Erepsin. Dieses von O. COHNHEIM entdeckte Enzym wirkt nicht spaltend auf native Eiweisskörper, das Kasein ausgenommen, hat aber die Fähigkeit Albumosen und Peptone zu spalten. Hierbei entstehen sowohl Mono- wie Diaminosäuren. Das Erepsin kommt sowohl in der Schleimhaut wie in dem Darmsafte sowohl von Menschen wie von Hunden vor; die Schleimhaut scheint aber reicher daran als der Saft zu sein (SALASKIN, KUTSCHER und SEEMANN 4)). Ausser im Darme kommt auch im Pankreas ein erepsinähnliches Enzym vor (BAYLISS und STARLING, VERNON), welches auf Kasein, nicht aber oder nur schwach auf frisches Fibrin wirkt. Dieses Erepsin ist vielleicht identisch mit

in Wasser und Alkali leicht löslich ist und von Säuren gefällt wird. Es gerinnt bei 55 bis 56° und enthält wahrscheinlich auch Kohlehydrat und viel Eisen. Intravenöse Injektion

dieses Proteids ruft eine reichliche Sekretion von Speichel, Pankreassaft, Galle und Darmsaft

<sup>1)</sup> Vergl. Fussnote 3, S. 373.

<sup>2)</sup> BOLDIREFF, Arch. d. scienc. biolog. de St. Pétersbourg 11; BAYLISS u. STARLING, Journ. of Physiol. 29, 30; HEKMA l. c.; FALLOISE vergl. Bioch. Zentralbl. 4, S. 153; VERNON, Journ, of Physiol. 33; DELEZENNE, Compt. rend. soc. biol. 54 u. 56.

<sup>3)</sup> Vergl. Bioch. Zentralbl. 3, S. 65.

<sup>4)</sup> COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 35, 36 u. 47; SALASKIN, ebenda 85; KUTSCHER u. SEEMANN, ebenda 85.

dem in Pankreas von F. Sacus nachgewiesenen, auf Nukleinsäure wirkenden Enzyme, Nuklease, denn nach NAKAYAMA wirkt das Erepsin zum Unterschied von dem Trypsin spaltend auf Nukleinsäure. Das Erepsin zeigt eine grosse Ähnlichkeit mit den bei der Autolyse wirkenden, intrazellulären Enzymen, und nach Vernon kommen Erepsine in den verschiedenen Geweben sowohl bei Evertebraten wie bei Vertebraten vor. Diese Gewebserepsine, welche in naher Beziehung zu den Autolyseenzymen stehen, wenn sie nicht mit ihnen identisch sind, verhalten sich jedoch etwas anders als das Darmerepsin und sind nicht mit ihm identisch. Wie Erepsin wirkende Enzyme kommen auch nach VINES1) in allen bisher untersuchten Pflanzen vor.

Das Erepsin wird beim Erhitzen schon bei + 59°C unwirksam gemacht. Es wirkt am besten bei alkalischer, aber kaum bei schwach saurer Reaktion. Hierdurch, wie auch dadurch, dass bei seiner Wirkung auf Peptonsubstanzen nur wenig Ammoniak abgespalten wird, unterscheidet es sich von einigen der bisher etwas näher untersuchten Autolyseenzyme.

Das Sekret der Drüsen im Dickdarme und Enddarme scheint hauptsächlich Schleim zu sein. Auch an diesem Teile des Darmes, welcher wohl Biekdar hauptsächlich wenn nicht ausschliesslich als Resorptionsorgan anzusehen ist, Die Untersuchungen über die Wirkung des sind Fisteln angelegt worden. Sekretes auf Nahrungsmittel haben jedoch keine entscheidenden Resultate geliefert.

## IV. Die Pankreasdrüse und der Pankreassaft.

Bei den Evertebraten, welchen eine Pepsindigestion fehlt und bei welchen auch keine Gallenbereitung vorkommt, scheint das Pankreas oder wenigstens ein damit analoges Organ die wesentlichste Verdauungsdrüse zu sein. Umgekehrt fehlt bei einigen Vertebraten, wie bei einigen Fischen, ein anatomisch wohl charakterisiertes Pankreas. Diejenigen Funktionen, welche diesem Organe sonst zukommen, scheinen bei diesen Tieren von der Leber, die also mit Recht als Hepatopankreas bezeichnet werden kann, übernommen zu werden. Menschen und den meisten Vertebraten ist dagegen die Bereitung der Galle und die Absonderung gewisser, für die Verdauung wichtiger Enzyme auf zwei getrennte Organe, Leber und Pankreas verteilt.

Die Pankreasdrüse ist in gewisser Hinsicht der Parotisdrüse ähnlich. Die absondernden Elemente derselben bestehen aus kernführenden Zellen, deren Grundsubstanz eine in Wasser stark aufquellende, eiweissreiche Masse darstellt, in welcher wenigstens zwei verschiedene Zonen zu unterscheiden sind. äussere Zone ist mehr homogen, die innere durch eine Menge von Körnchen Die Ze trübe. Ungefähr an der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen der Practicularien der Practicularien der Practicularien der Practicularien der Practicularien der Practicularien der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen der Practicularien der Practicularien der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen der Practicularien der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen der Practicularien der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen der Practicularien der Grenze zwischen der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen der Practicularien der Grenze zwischen der Grenze Lage jedoch mit der wechselnden relativen Grösse der zwei Zonen wechseln

<sup>1)</sup> BAYLISS u. STARLING, Journ. of Physiol. 80; VERNON, ebenda 80 u. 83; F. SACHS. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; NAKAYAMA, ebenda 41; VINES, Annals of Botany 18 u. 18

kann, Nach Heidenhain 1) soll nämlich in einem ersten Stadium der Verdauung, in welchem die Absonderung lebhaft ist, der innere Teil der Zellen an Grösse abnehmen, indem er zu Sekret wird, während gleichzeitig die äussere Zone durch Aufnahme von neuem Material sich vergrössert. In einem späteren Stadium, in welchem die Sekretion abgenommen und die Resorption der Nahrungsstoffe stattgefunden hat, soll die innere Zone wiederum auf Kosten der äusseren sich vergrössern, indem die Substanz der letzteren in die Substanz der Pankreas, ersteren sich umwandelt. Unter physiologischen Verhältnissen sind also die Zellen einer stetigen Veränderung unterworfen, einem Verbrauche nach innen und einem Zuwachse nach aussen. Die körnige, innere Zone soll in das Sekret umgewandelt werden, und die äussere, mehr homogene Zone, welche das Ersatzmaterial enthält, soll dann in körnige Substanz sich umsetzen. Die sog. LANGER-HANSschen Zellen hat man in Beziehung zu der inneren Sekretion oder einer bei dem Zuckerumsatz im Tierkörper beteiligten Substanz gesetzt 2). Die Hauptmenge der in der Drüse enthaltenen Proteinsubstanzen besteht,

" Nukleo-Pankreas.

wie es scheint, aus Nukleoproteiden, denen gegenüber das angeblich in der Drüse vorkommende Globulin und das Albumin jedenfalls nur in geringen Mengen vorhanden sein können. Unter den Proteiden ist am genausten studiert die von UMBER isolierte, vorher vom Verf.8) gefundene und als a-Proteid bezeichnete Substanz. Dieses Nukleoproteid enthält (als Mittel) 1,67 p. c. P. proteide des 1,29 p. c. S, 17,12 p. c. N und 0,13 p. c. Fe. Es liefert beim Sieden das vom Verf. als \$Proteid bezeichnete, viel phosphorreichere Nukleoproteid. Das native Proteid (a) ist die Muttersubstanz der Guanylsäure; es wird nach Umber bei der Pepsinverdauung ohne Rest gelöst und liefert hierbei wie bei der Trypsinverdauung einerseits Guanylsäure und auf der anderen Seite Albumosen und Peptone. Das Proteid kann aus der Drüse mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert und mit Essigsäure gefällt werden. Ausser diesem Proteid muss im Pankreas mindestens noch eines enthalten sein, welches die Muttersubstanz der aus Pankreas erhältlichen Thymonukleinsäure ist.

Ausser diesen Proteinsubstanzen enthält die Drüse auch mehrere Enzyme oder richtiger Zymogene, von denen unten die Rede sein wird. Unter den Extraktivstoffen, welche übrigens wohl zum Teil durch postmortale Veränderungen und chemische Eingriffe entstanden sein dürften, sind zu nennen Leuzin (Butalanin), Tyrosin, Purinbasen in wechselnden Mengen 4), Inosit, Milchsäure, flüchtige Fettsäuren und Fette. Die Mineralstoffe zeigen der Menge nach sehr bedeutende Unterschiede nicht nur bei Tieren und Menschen, sondern auch bei Männern und Frauen (Gossmann). Das Kalzium scheint nach Gossmann regelmässig in bedeutend grösserer Menge als das Magnesium vor-

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 10.

<sup>2)</sup> Vergl. hierüber auch DIAMARE u. KULIABRO, Zentralbl. f. Physiol. 19 u. 18: RENNIE, ebenda 18 u. SAUERBECK, VIRCHOWS Arch. 177, Suppl.

<sup>5)</sup> UMBER, Zeitschr, f. klin, Med. 40 u. 48; HAMMARSTEN, Zeitschr, f. physiol. Chem. 19.

<sup>4)</sup> Vergl, Kossel, ebenda &

handen zu sein. Nach Bestimmungen von OIDTMANN enthielt das Pankreas einer alten Frau 745,3 p. m. Wasser, 245,7 p. m. organische und 9,5 p. m. anorganische Stoffe. Gossmann 1) fand bei einem Manne 17,92 und bei einer Frau 13,05 p. m. Asche.

Ausser ihrer, schon in einem vorigen Kapitel (8) besprochenen Beziehung zu der Umsetzung des Zuckers im Tierkörper hat die Pankreasdrüse die Aufgabe, einen für die Verdauung besonders wichtigen Saft abzusondern.

Der Pankreassaft. Dieses Sekret kann durch Anlegen einer Fistel an dem Ausführungsgange nach den von Bernard, Ludwig und Heidenhain angegebenen, von Pawlow<sup>2</sup>) vervollkommneten Methoden gewonnen werden. Wird Temporäre die Operation mit hinreichender Geschicklichkeit und unter im übrigen günstigen nente Fisteln. Verhältnissen ausgeführt, so kann man nicht nur unmittelbar nach der Operation (temporare Fistel), sondern auch langere Zeit nach derselben (permanente Fistel) ein kräftig wirkendes Sekret aus der Fistel erhalten.

Bei Pflanzenfressern, welche, wie das Kaninchen, ununterbrochen verdauen, ist die Absonderung des Pankreassaftes eine kontinuierliche. Bei den Fleischfressern scheint sie dagegen intermittent und von der Verdauung abhängig zu sein. Beim Hungern hört die Absonderung fast ganz auf, fängt aber nach Aufnahme von Nahrung bald wieder an und erreicht nach BERNSTEIN, HEIDENHAIN und anderen innerhalb der drei ersten Stunden ein Maximum, Nach Pawlow und seiner Schule (Walther)3) ist indessen dieses Maximum von der Art der Nahrung abhängig. Es tritt nach Milchnahrung in der 3.-4, Stunde, nach Brotnahrung am Ende der zweiten und nach Fleischfütterung noch früher auf. Die Qualität des Saftes ist auch nach der Pawlowschen Schule von der Nahrung abhängig, und der Gehalt an einem jeden der drei Enzyme, Diastase, Trypsin und Steapsin, soll in zweckmässiger Weise nach Art der Nahrung sich ändern. Die dieser Ansicht zugrunde liegenden Beobachtungen sind indessen zum Teil in anderer Weise gedeutet worden, seitdem man die Bedingungen für die Umwandlung des Trypsinogens in Trypsin näher kennen gelernt hat.

rung und Nahrung

PAWLOW und seine Schüler, in erster Linie Schepowalnikoff, haben nämlich gezeigt, dass die schon oben (S. 380) erwähnte Enterokinase das Trypsinogen aktivieren, d. h. in Trypsin überführen kann. Diese Beobachtungen sind später von anderen, namentlich von Delezenne und Frouin, Popielski, Camus und aktivierung GLEY, BAYLISS und STARLING bestätigt und erweitert worden. Der reine Saft enthält nur Trypsinogen und kein Trypsin. Durch Beimengung von Darmsaft oder Berührung mit der Darmschleimhaut wird aber das Trypsinogen durch die

<sup>1)</sup> GOSSMANN, MALYS Jahresber. 80; OIDTMANN, Zit, nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl., S. 732.

<sup>2)</sup> BERNARD, Leçons de Physiol. 2, S. 190; LUDWIG, vergl, BERNSTEIN, Arbeiten a. d. physiol. Austalt zu Leipzig 4, 1869; HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 10, S. 604; PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898 und Ergebnisse der Physiologie 1, Abt. 1.

<sup>3)</sup> BERNSTEIN I. c., Fussnote 2; WALTHER, Arch. des sciences biolog., de St. Pétersbourg 7.

Kinase in Trypsin umgewandelt. Die Enterokinase, welche selbst ohne Wirkung auf Eiweiss ist, hat man bei allen bisher untersuchten höheren Tieren gefunden. Eine ähnlich wirkende Kinase soll auch nach Delezenne in Lymphdrüsen und unreinem Fibrin vorkommen, eine Angabe, die indessen von Bayliss und Starling und Hekma bestritten wird. Die Enterokinase wird durch Erhitzen unwirksam und wird deshalb allgemein als ein Enzym betrachtet. Hamburger und Hekma, welche die Enterokinase im Darmsafte von Menschen nachwiesen, betrachten sie aber nicht als ein Enzym, indem nämlich nach ihnen eine bestimmte Menge Darmsaft nur eine bestimmte Menge Trypsinogen zu aktivieren vermag (vergl. weiter unten).

Nahrung and Enzym-

Die obigen Angaben über die Wirkung einer verschiedenen Nahrung auf den Enzymgehalt des Saftes sind auf Grund der neueren Untersuchungen der Pawlowschen Schule (Lintwarew u. a.) derart zu ändern, dass bei Ernährung mit Brot und Milch reichliche Mengen eines Saftes sezerniert werden, der reich an Trypsinogen ist, aber fast kein Trypsin enthält. Nach Zugabe von Fleisch enthält der Saft auch Trypsin; nach reiner Fleischkost wird die Sekretion gering und der Saft enthält nur Trypsin und kein Trypsinogen. Hier besteht aber eine Differenz zwischen der Pawlowschen Schule und einigen anderen Forschern. Nach Delezenne und Frouin, Popielski, Bayliss und Starling und PRYM 1) u. a. enthält nämlich der Saft nie Trypsin, sondern immer nur Trypsinogen, wenn man ihn durch eine Kanüle in dem Wirsung schen Gange so aufsammelt, dass jede Berührung mit der Darmschleimhaut vermieden wird. Nach POPIELSKI erklären sich die Beobachtungen der Pawlowschen Schule durch die nicht vollständig vermiedene Berührung des Saftes mit dem Darmsekrete und durch den bei der einen Art von Nahrung schnelleren und bei der anderen mehr langsamen Saftabfluss.

Ob es auch für die zwei anderen Enzyme Kinasen gibt, ist nicht ganz klar. Nach der Pawlowschen Schule wird die Diastase immer als Enzym ausgeschieden, während nach Pozerski es auch eine Kinase für ihr Zymogen geben soll. Auch bezüglich des Steapsins sind die Angaben etwas divergierend. Nach Lintwaren wird bei kohlehydrat- und fettreicher Nahrung ein Zymogen abgesondert, welches durch Galle oder Darmsaft schnell in das Enzym übergeführt wird. Bei Fleischkost wird dagegen das Steapsin fertig abgesondert.

Kinssen der anderen Zymogene.

Als spezifische Reize für die Sekretion des Pankreassaftes wirken nach Pawlow und seinen Mitarbeitern Säuren verschiedener Art — folglich sowohl die Salzsäure wie die Milchsäure — und Fette, die letzteren wahrscheinlich durch die aus ihnen entstandenen Seifen. Alkalien und Alkalikarbonate wirken dagegen eher hemmend ein. Die Säuren wirken durch Reizung der Duodenalschleimhaut. Das Wasser, welches eine Absonderung von saurem Magensaft

Bezüglich der Literatur über Enterokinase, Sekretin und Pankreassaftabsonderung kann auf das sehr reichhaltige Literaturverzeichnis bei O. COMNHEIM in Biochem. Zentralbl.
 S. 169 und S. ROSENBERG, ebenda 2, S. 708 verwiesen werden: PRYM, PFLUGERS Arch.
 u. 107.

bewirkt, wird also ein indirektes Reizmittel für die Pankreassekretion, soll Reizmitte für die Al aber auch ein selbständiger Erreger sein. Das psychische Moment dürfte, sonderung wenigstens in erster Linie, eine indirekte Wirkung (Sekretion von saurem Magensaft) ausüben, und die Nahrungsmittel können ebenfalls durch ihre Wirkung auf die Magensaftabsonderung bei der Pankreassekretion wirksam sein.

Das wichtigste Reizmittel für die Absonderung des Saftes ist jedenfalls

die Salzsäure; über den Mechanismus der Säurewirkung ist man aber nicht einig. Nach der Pawlowschen Schule rufen die Säuren reflektorisch vom Darme aus eine Sekretion von einem nur Trypsinogen enthaltenden Saft hervor. Dass eine Reflexwirkung hierbei beteiligt ist, lässt sich wohl auch auf Grund der Untersuchungen von Popielski, Wertheimer und Lepage, Fleig<sup>1</sup>) u. a. nicht leugnen; nach den Untersuchungen von BAYLISS und STARLING, die von CAMUS, GLEY, FLEIG, HERZEN, DELEZENNE u. a. bestätigt worden sind, muss aber noch ein zweites Moment hierbei wirksam sein. Nach BAYLISS und STAR-LING kann man nämlich mit Salzsäure von 4 p. m. aus der Darmschleimhaut einen Stoff extrahieren, den sie Sekretin genannt haben und welcher in das Blut eingeführt eine Sekretion von Pankreassaft hervorruft. welches nach BAYLISS und STARLING 2) bei allen untersuchten Wirbeltieren dasselbe ist, wird durch Erhitzen nicht zerstört; es ist demnach nicht mit der Enterokinase identisch und wird nicht als ein Enzym betrachtet. Es entsteht nach ihnen unter der Einwirkung von Säure aus einer anderen Substanz, dem Nach Delezenne und Pozerski<sup>3</sup>) kommt jedoch das Sekretin Prosekretin. schon als solches in der Darmschleimhaut vor, und die Säure wirkt nur durch Ausschaltung besonderer, hemmend wirkenden Stoffe. Die Sekretinwirkung ist nach Popielski anderer Art als die Säurewirkung; das Sekretin soll nach ihm Pepton sein, und die Sekretinwirkung kann man auch mit dem WITTEschen Pepton erhalten. Die Angaben über das Sekretin und seine Wirkung divergieren also recht bedeutend. Es ist auch schwer, eine klare Vorstellung von dem Zymogen- bezw. von dem Enzymgehalte der unter dem Einflusse des Sekretins abgesonderten Saftes zu gewinnen. Sicher scheint es aber jedenfalls zu sein, dass dieser Saft wenigstens in vielen Fällen nur Trypsinogen und kein

und

Ein zweites, die Absonderung anregendes Mittel ist das Fett, welches jedoch wohl erst nach stattgefundener Verseifung wirksam sein dürfte. Ölseife, direkt in das Duodenum eingeführt, ruft nämlich eine starke Sekretion von Pankreassaft hervor (SAWITSCH, BABKINE 1], und gleichzeitig soll auch die Absonderung von Galle, Magensaft und dem Sekrete der Brunnerschen Drüsen

Fett und Abson-

Trypsin enthält.

Commence of the second second

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 16, S. 681 und Compt. rend. soc. biel. 55. Vergl. im übrigen Fussnote 1, 8, 384.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol. 29.

<sup>8)</sup> DELEZENNE u. POZERSKI, Compt. rend. soc. biol. 46; POPIELSKI, Zentralbl. f. Physiol. 19.

<sup>4)</sup> Arch. des scienc, biolog, de St. Pétersbourg 11.

Sapokrinin

angeregt werden. Der unter diesen Verhältnissen abgesonderte Pankreassaft Seifen und hat ungefähr denselben Gehalt an Enzymen wie das nach Aufnahme von Nahrung abgesonderte Sekret. Wie die Seifen hierbei wirken, ist nicht ganz klar. FLEIG 1) hat aber gefunden, dass durch Mazeration der Schleimhaut aus den oberen Teilen des Dünndarmes mit Seifenlösung ein Stoff herausgelöst wird, den er Sapokrinin nennt und dessen Lösung in das Blut hineingeführt eine starke Absonderung von Pankreassaft bewirkt. Das Sapokrinin, welches aus einem Prosapokrinin entsteht, ist kein Enzym und soll mit dem Sekretin nicht identisch sein. Es ist löslich in Alkohol von 60 p. c. und wird durch Sieden nicht zerstört. Das Sapokrinin wirkt angeblich nur auf die Absonderung von Pankreassaft, während die Seifen auch die Absonderung von Galle und Magensaft anregen. Die Absonderung von Pankreassaft kann auch durch Alkohol gesteigert werden (FLEIG, GIZELT 2]).

Eine Aktivierung des Trypsinogens zu Trypsin soll im Leben nach den von Gachet und Pachon, Bellamy, Mendel und Rettger u. a. bestätigten Untersuchungen HERZENS nicht nur im Darme, sondern auch in der Drüse selbst zustande kommen können. Diese letztgenannte Aktivierung sollte in noch unbekannter Weise durch einen, seiner Natur nach unbekannten Stoff, welcher in der während der Verdauung kongestionierten Milz gebildet wird, bewirkt werden. Diese, schon längst von Schiff 3) wiederholt behauptete "Ladung" des Pankreas von der Milz aus ist jedoch in der letzten Zeit von PRYM in Abrede gestellt worden. Exstirpation der Milz ist nämlich nach ihm ohne Einwirkung auf die Beschaffenheit des Pankreassaftes, und die intravenöse Injektion von Milzinfus ist bei einem entmilzten Hunde mit permanenter Pankreasfistel ebenfalls ohne Wirkung. Die Beobachtungen Herzens, dass eine Milzinfusion ein schwach wirkendes Pankreasinfus stark aktivieren kann, konnte Prym 1) allerdings bestätigen, leitet aber die Wirkung wesentlich von Mikroorganismen her.

Die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin in der ausgeschnittenen Drüse oder in einem Infuse unter dem Einflusse von Luft und Wasser und angeblich auch von anderen Stoffen ist seit lange bekannt. Nach VERNON soll das Trypsin selbst das Trypsinogen kräftig aktivieren, und es soll in dieser Hinsicht noch wirksamer als die Enterokinase sein. Die Richtigkeit dieser Aktivierung Angabe wird jedoch von BAYLISS und STARLING und von HEKMA geleugnet. des Trypsi. Die seit den Untersuchungen Heidenhains gang und gäbe Ansicht, dass der Umsatz des Trypsinogens in Trypsin auch durch Säuren befördert wird, soll

Milz und

Pankreas. saft.

> nach Hekma<sup>5</sup>) ebenfalls nicht richtig sein. Ausser der Enterokinase und den 1) Comp. rend. soc. biolog. 55 u. Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 1904.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. Physiol, 19.

<sup>3)</sup> BELLAMY, Journ. of Physiol. 27; MENDEL u. RETTGER, Amer. Journ. of Physiol. 7. Eine sehr vollständige Literaturübersicht findet man bei MENIA BESBOKAIA: Du rapport fonctionell entre le pankréas et la rate. Lausaune 1901,

<sup>4)</sup> PFLCGERS Arch, 104 u, 107.

<sup>5)</sup> VERNON, JOHED, of Physiol, 28; HEKMA, Kon, Akad. v. Wetenschappen te Amsterdam 1903 u. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904; BAYLISS u. STARLING, Journ. of Physiol. 30.

Mikroorganismen kennt man auch gegenwärtig kein Agenz organischen Ursprunges, welches mit Sicherheit das Trypsinogen zu aktivieren vermag. gegen soll nach Delezenne der Pankreassaft durch Kalksalze, nach E. Zunz 1) auch durch Magnesium- und in gewissen Fällen durch Baryum-, Lithium- und Strontiumsalze aktiviert werden können.

Die Art und Weise, wie das Trypsinogen in Trypsin übergeführt wird, ist noch unbekannt und ist Gegenstand streitiger Ansichten. Nach einer, von Pawlow herrührenden, namentlich von Bayliss und Starling verteidigten An-Aktivierung sicht wird das Trypsinogen durch die Einwirkung der Kinase in Trypsin umgewandelt. Nach der Ansicht von Delezenne, Dastre und Stassano u. a. 2) ist das Trypsin dagegen eine Verbindung zwischen Kinase und Trypsinogen analog den Hämolysinen, welche nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie Verbindungen zwischen einem Komplemente und einem Ambozeptor sind.

Trypai-

Als intraglanduläre Enzymbildung im Pankreas ist die von WEINLAND beobachtete, reflektorisch erregte Bildung von Laktase nach Einführung von Milchzucker in den Darm aufzufassen. Dies ist ein spezieller Fall des von Brocard auf Grund seiner Untersuchungen behaupteten allgemeinen Gesetzes, dass die Art der Nahrung einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der Bildning von hydrolytischen Fermente im Körper ausübt: "c'est l'aliment qui fait le ferment". In welcher Weise der Milchzucker diese Adaptation der Drüse bewirkt, ist noch nicht ermittelt worden. Die Untersuchungen von Bainbridge 3) sprechen aber dafür, dass der Milchzucker in der Darmschleimhaut die Produktion eines Stoffes erzeugt, welcher mit dem Blute der Pankreasdrüse zugeführt wird und in ihr die Laktasebildung ermöglicht.

Die Angaben über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Pankreassaftes sind sehr wechselnd. Nach den Bestimmungen von Pawlow Menge des und seinen Mitarbeitern Kuwschinski, Wassiliew und Jablonsky 1) beträgt die mittlere Menge des aus permanenten Fisteln (mit normal wirkendem Saft) beim Hunde sezernierten Saftes 21,8 ccm pro 1 Kilo und 24 Stunden.

Der Pankreassaft des Hundes ist eine klare, farb- und geruchlose, alkalisch reagierende Flüssigkeit, die, namentlich wenn sie aus temporären Fisteln stammt, sehr reich, bisweilen so reich an Eiweiss ist, dass sie beim Erhitzen fast wie Hühnereiweiss gerinnt. Neben Eineiss enthält der Saft die drei oben genannten Der Pan-Enzyme (oder deren Zymogene), Diastase, Trypsin, Steapsin, ferner ein erepsinähnliches Enzym und ausserdem ein von Kühne zuerst beobachtetes Labenzum.

<sup>1)</sup> DELEZENNE, Compt. rend. soc, biol. 59 und Compt. rend. 141; ZUNZ, vergl. Bioch. Zentralbl, 5, S, 69.

<sup>2)</sup> BAYLISS u. STARLING, Journ. of Physiol. 30 u. 32, wo auch die anderen Forscher zitiert sind und ferner Fussnote 1, S. 384.

<sup>3)</sup> WRINLAND, Zeitschr. f. Biologie 38 u. 40; BROCARD, Journ. de Physiol, et de Pathol. gen. 4; BAINERIDGE, Journ. of Physiol. 31. Gegenteilige Angaben findet man bei BIERRY, Compt. rend. 140 u. Compt. rend. soc. biolog. 58 und PLIMMER, Journ. of Physiol. 34.

<sup>4)</sup> Arch, des sciences biolog, de St. Pétersbourg 2, S. 391. Altere Angaben von BIDDER u. SCHMIDT u. a. findet man bei KÜHNE, Lehrb. S. 114.

Ausser den nun genannten Stoffen enthält der Pankreassaft regelmässig ein wenig Leuzin, Fett und Seifen. Als Mineralbestandteile enthält er vorzugsweise Chloralkalien und daneben auch ziemlich viel Alkalikarbonat, etwas Phosphorsäure, Kalk, Bittererde und Eisen.

Die älteren Analysen (von C. SCHMIDT) des Saftes aus permanenten Fisteln beziehen sich offenbar auf einen mehr oder weniger abnormen Saft, und aus dem Grunde werden hier nur die Analysen des Saftes aus temporären Fisteln an Hunden mitgeteilt 1). Die Zahlen beziehen sich wie gewöhnlich auf 1000 Teile.

		ь
Wasser	900,8	884,4
Feste Stoffe	99,2	115,6
Organische Substanz	90,4	
Asche	8,8	_

Die Mineralbestandteile bestanden hauptsächlich aus NaCl, 7,4 p. m., was um so mehr auffallend ist, als man in dem Safte regelmässig eine bedeutende Menge Alkalikarbonat findet. In dem v. DE ZILWA<sup>2</sup>) untersuchten Safte war der Gehalt an Alkali in dem Sekretinsafte 5—7,9 p. m. und in dem Pilokarpinsafte 2,9—5,3 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>.

5—7,9 p. m. und in dem Pilokarpinsafte 2,9—5,3 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

In dem Pankreassafte des Kaniuchens hat man 11—26 p. m. feste Stoffe gefunden und in demjenigen des Schafes 14,3—36,9 p. m. In dem Pankreassafte des Pferdes und der Taube hat man bezw. 9—15,5 und 12—14 p. m. feste Stoffe gefunden.

Physiologisches Sekret aus einer Pankreasfistel eines Menschen ist von GLAESSNER<sup>3</sup>) untersucht worden. Das Sekret war wasserklar, leicht schaumbildend; es reagierte stark alkalisch, auch gegen Phenolphthalein, enthielt Globulin und Albumin, aber keine Albumosen und Peptone. Das spez. Gew. war 1,0075 und die Gefrierpunktserniedrigung war  $J = 0.46-0.49^{\circ}$ . Der Gehalt an festen Stoffen war 12,44-12,71, an Gesamteiweiss 1,28-1,74 und an Mineralstoffen 5,66-6,98 p. m. Das Sekret enthielt Trypsinogen, welches durch Darmsaft aktiviert wurde. Diastase und Lipase waren vorhanden; invertierende Enzyme kamen dagegen nicht vor. Die tägliche Saftmenge war 500-800 ccm. Saftmenge, Fermentgehalt und Alkaleszenz waren im nüchternen Zustande am geringsten, stiegen bald nach Aufnahme einer Mahlzeit parallel an und erreichten das Maximum etwa in der vierten Stunde.

Die Pankreasdiastase, welche nach Korowin und Zweifel nicht bei Neugeborenen, sondern erst bei mehr als einen Monat alten Kindern sich vorfinden, scheint, wenn auch mit dem Ptyalin nicht ganz identisch, jedoch diesem Enzyme nahe verwandt zu sein. Die Pankreasdiastase wirkt sehr energisch auf gekochte, nach Kühne auch auf ungekochte Stärke, besonders bei 37—40° C, nach Vernon<sup>4</sup>) am besten bei 35°. Dabei entsteht, wie bei der Einwirkung von Speichel, neben Dextrin hauptsächlich Isomaltose und Maltose nebst nur sehr

inkreas-

fensch-

licher

saft.

<sup>1)</sup> Zit. nach Maly in HERMANNS Handbuch der Physiol. 5, T. 2, S. 189.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol. 31.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 40. Vergl. ferner ELLINGER u. KOHN ebenda 45 und die Untersuchungen von Pankreaszystenfüssigkeit von SCHUMM ebenda 36 und MURRAY und GIES, Americ. Medicine, Vol. 4, 1902.

<sup>4)</sup> KOROWIN, MALYS Jahresber. 8; ZWEIFEL, Fussnote 8, S. 845. KÜHNE, Lehrbuch S. 117; VERNON, Journ. of Physiol. 27.

wenig Glukose (Musculus und v. Mering, Külz und Vogel)1). Auch hier entsteht wahrscheinlich die Glukose durch die Wirkung eines in der Drüse und dem Safte vorkommenden Invertins. Der Hundepankreassaft soll in der Tat nach BIERRY und TERROINE 2) Maltase enthalten, deren Wirkung jedoch erst nach sehr schwachem Ansäuern des Saftes zur Geltung kommt. Nach RACH-FORD wird die Wirkung der Diastase nicht durch sehr kleine Salzsäuremengen, wohl aber durch etwas grössere verhindert. Nach VERNON, GRÜTZNER und WACHSMANN 3) wird die Wirkung sogar von sehr kleinen Säuremengen 0,045 p. m. beschleunigt, wogegen Alkalien schon in sehr kleinen Mengen hemmend wirken. Sowohl diese als auch die hemmende Wirkung der Salzsäure kann aber durch Galle aufgehoben werden (RACHFORD).

Steht natürlicher Pankreassaft nicht zur Verfügung, so kann man die Drüse mit Wasser oder Glyzerin infundieren. Das Infus oder das mit Wasser verdünnte Glyzerinextrakt (wenn man ein Glyzerin, welches nicht reduzierend wirkt, verwendet hat) kann direkt mit Kleister geprüft werden. Sicherer ist es jedoch, das Enzym mit Alkohol erst aus dem Glyzerinextrakte auszufällen und den mit Alkohol ausgewaschenen, über Schwefelsäure getrockneten Niederschlag mit Wasser zu extrahieren. Das Enzym wird von dem Wasser gelöst. Der Nachweis der Zuckerbildung geschieht wie beim Speichel.

Das Steapsin oder fettspaltende Enzym. Die Wirkung des Pankreassaftes auf Fett ist von zweierlei Art. Einerseits spaltet er Neutralfette in Steap Fettsäuren und Glyzerin, was ein enzymatischer Vorgang ist, und andererseits hat er auch die Fähigkeit, das Fett zu emulgieren.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes kann auf folgende Weise gezeigt werden. Man schüttelt Olivenöl mit Natronlauge und Äther, hebt die Atherschicht ab und filtriert sie wenn nötig, schüttelt den Äther wiederholt mit Wasser und verdunstet ihn dann bei gelinder Wärme. In dieser Weise erhält man als Rückstand ein völlig neutrales, von Fettsäuren freies Fett, welches, in säurefreiem Alkohol gelöst, Alkannatinktur nicht rot färbt. Wird solches Fett mit ganz frischem, alkalischem Pankreassaft oder mit einer frisch bereiteten, mit ein wenig Alkali versetzten Infusion der ganz frischen Drüse oder tende auch mit einem frisch bereiteten, schwach alkalischen Glyzerinextrakte der eben- kung falls ganz frischen Drüse (9 Teile Glyzerin und 1 Teil Sodalösung von 1 p. c. auf je 1 g Drüsenmasse) gemischt, etwas Lackmustinktur zugesetzt und dann das Gemenge auf + 37  $^{\rm o}$  C erwärmt, so sieht man die alkalische Reaktion nach und nach abnehmen und zuletzt in eine saure umschlagen. Diese saure Reaktion rührt daher, dass das Neutralfett von dem Enzyme in Glyzerin und freie Fettsäure zerlegt wird.

Die Spaltung des Neutralfettes kann man auch in der folgenden, mehr exakten Weise zeigen. Das bei Körpertemperatur digerierte Gemenge von (absolut fettsäurefreiem) Neutralfett und Pankreassaft oder Pankreasinfusion versetzt man mit etwas Soda und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Äther aus, bis alles ungespaltene Neutralfett entfernt worden ist. Dann säuert man mit Schwefelsäure an, schüttelt die saure Flüssigkeit mit Äther aus, verdunstet den Ather und prüft den Rückstand auf Fettsäuren.

<sup>1)</sup> Vergl. Fussnote 1, S. 346.

<sup>2)</sup> Vergl. TEBB, Journ. of Physiol. 15; BIERRY u. TERROINE, Compt. rend. soc. biolog. 58.

<sup>3)</sup> RACHFORD, Amer. Journ. Physiol. 2; VERNON l. c.; GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. 91.

Ein anderes, einfaches Verfahren zur Demonstration der fettspaltenden Wirkung der Pankreasdrüse ist nach CL. BERNARD folgendes. Eine kleine Portion der ganz frischen, fein zerhackten Drüsensubstanz wird est mit Alkohol (von 90 p. c.) entwässert. Durch Auspressen zwischen Fliesspapier wird dann der Alkohol möglichst entfernt, und danach werden die Drüsenstückehen mit einer Lösung von neutralem Butterfett (durch Schütteln von Milch mit Natronlauge und Ather erhalten) in Ather übergossen. Nach dem Verdunsten des Äthers werden die mit Butterfett übergossenen Drüsenstückchen zwischen zwei Uhrgläschen gepresst und dann in dieser Lage mit den Uhrgläschen bis gegen 37 bis 40° C erwärmt. Nach einiger Zeit tritt ein deutlicher Geruch nach Buttersäure auf.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes ist ein der Saponifikation analoger Vorgang, und es werden hierbei die Neutralfette unter Aufnahme der Bestandteile des Wassers in Fettsäuren und Glyzerin nach dem folgenden Schema zerlegt:  $C_3H_5$ ,  $O_3$ ,  $R_3$  (Neutralfett)  $+3H_9O = C_3H_5$ ,  $O_3$ ,  $H_3$  (Glyzerin) +3 (H.O.R) (Fettsäure). Es handelt sich also hier um eine hydrolytische Spaltung, welche zuerst von Bernard und Berthelot sicher dargetan wurde. Wie auf Neutralfette wirkt das Pankreasenzym auch auf andere Ester zerlegend ein (NENCKI, BAAS). Die fettspaltende Wirkung des Steapsins, welche nach PAWLOW und Bruno durch die Galle unterstützt wird, geschieht nach Engel in Übereinstimmung mit der Schütz-Borissowschen Regel, nach welcher die Menge der Spaltungsprodukte während einer gegebenen Zeit der Quadratwurzel aus der Fermentmenge proportional ist. Zu demselben Ergebnisse haben auch die Untersuchungen von Kantz 1) geführt.

Nach POTTEVIN 2) soll das Pankreas (wasserfrei) Olein aus Ölsäure und Glyzerin bilden können. In ähnlicher Weise soll die Drüse aus Ölsäure oder Steariusaure mit anderen Alkoholen, z. B. Amylalkohol Ester bilden, wenn man nur nicht in Gegenwart von Wasser arbeitet. Bei Gegenwart von viel Wasser wirkt das Pankreas umgekehrt saponifizierend.

Die Fettsäuren, welche durch die Wirkung des Pankreassaftes abgespalten worden sind, verbinden sich im Darme mit Alkalien zu Seifen, welche auf das Fett kräftig emulgierend wirken, und der Pankreassaft soll hierdurch von grosser Bedeutung für die Emulgierung und die Aufsaugung des Fettes sein.

Das Trypsin. Die von Bernard beobachtete, vor allem aber von CORVISART 3) bewiesene, eiweissverdauende Wirkung des Pankreassaftes rührt von einem besonderen, von Kühne Trypsin genannten Enzym her. Dieses Enzym kommt indessen, wie oben auseinandergesetzt wurde, in der Drüse regel-Vorkommen mässig nicht als solches, sondern als Trypsinogen vor. Nach Albertoni 1 findet sich dieses Zymogen in der Drüse im letzten Drittel des intrauterinen Lebens, Dem Trypsin mehr oder weniger nahestehende Enzyme finden sich übrigens in

Trypsins

Fett-

spaltung.

Esterbildung

<sup>1)</sup> BERNARD, Annal, de chim. et physique (3) 25; BERTHELOT, Jahresber, d. Chem. 1855, S. 733; NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20; BAAB, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14. S. 416; BRUNO, Arch. des scienc. biolog. de St. Pétersbourg 7; ENGEL, HOFMEISTERS Beitrage 7; KANITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

<sup>2)</sup> Compt. rend. 138.

<sup>3)</sup> Gaz. hebdomadaire. 1857, Nr. 15, 16, 19. Zit, mach Bunge, Lehrb. 4. Aufl., S. 185.

<sup>4)</sup> Vergl. MALYS Jahresber. 8, S. 254.

anderen Organen, ferner sehr verbreitet im Pflanzenreiche 1), in der Hefe und bei höheren Pflanzen, und werden auch von verschiedenen Bakterien gebildet,

Wie man für andere Enzyme sogenannte Antienzyme kennt, so gibt es auch Antitrypsine, und zwar nicht nur im Darmkunale, sondern auch im Blutserum. Über die Spezifität Antitrypdieser Antitrypsine bei verschiedenen Tieren wie auch über die Möglichkeit, Antitrypsine auf immunisatorischem Wege zu erzeugen, sind jedoch die Angaben streitig.

Das Trypsin ist bisher ebensowenig als andere Enzyme in reinem Zustande dargestellt worden. Über seine Natur weiss man also nichts Sicheres; wie man es bisher gewonnen hat, zeigt es aber ein wechselndes Verhalten (KÜHNE, KLUG, LEVENE, MAYS u. a.). Es scheint jedenfalls nicht ein Nukleoproteid zu sein, und man hat ferner auch Trypsin erhalten, welches nicht die Biuretreaktion gibt (Klug, Mays, Schwarzschild). Das Trypsin löst sich in Wasser und Glyzerin, das Trypsin KÜHNES war indessen in Glyzerin unlöslich. Gegen Wärme ist es empfindlich und schon bei Körpertemperatur zersetzt es sich allmählich (VERNON, MAYS). In neutraler Lösung wird es bei + 45° C unwirksam gemacht. In verdünnter Sodalösung von 3-5 p. m. wird es noch leichter zerstört (Biernacki, Vernon)2). Gegenwart von Eiweiss oder Albumosen wirkt bis zu einem gewissen Grade schützend beim Erhitzen einer alka- Eigen- schaften des lischen Trypsinlösung, was auch durch neuere Untersuchungen (BAYLISS, VERNON) Trypsins. bestätigt worden ist. Die einfacheren Spaltungsprodukte zeigen in noch höherem Grade eine derartige Schutzwirkung (VERNON)3). Das Trypsinogen ist nach einstimmigen Angaben mehrerer Forscher widerstandsfähiger gegen Alkali als das Trypsin. Von Magensaft und schon von Verdauungssalzsäure allein wird das Trypsin allmählich vernichtet,

Die Reindarstellung des Trypsins ist von verschiedenen Forschern versucht worden. Die eingehendsten Arbeiten in dieser Richtung rühren von KÜHNE und Mays her. Von dem letzteren sind verschiedene Methoden versucht worden, auf die indessen hier nicht eingegangen werden kann. Ein sehr reines Präparat erhielt er durch kombinierte Aussalzung mittelst NaCl und MgSO4. Sehr wirksame und lange Zeit (nach der Erfahrung des Verfs. mehr als 20 Jahre) haltbare Lösungen erhält man durch Extraktion mit Glyzerin Darstellung (HEIDENHAIN)<sup>4</sup>). Eine kräftig wirkende, aber unreine Infusion erhält man nach Trypsin-einigen Tagen, wenn man die feinzerschnittene Drüse mit Wasser, welches auf präparaten. je 1 Liter 5-10 ccm Chloroform enthält (Salkowski), infundiert und bei Zimmertemperatur stehen lässt. Solche Infuse, im Keller aufbewahrt, können noch nach mehreren Jahren wirksam sein. Für Verdauungsversuche kann man nunmehr auch kräftig wirkende käufliche Trypsinpräparate erhalten.

Wie andere Enzyme ist das Trypsin durch seine Wirkung charakterisiert,

<sup>1)</sup> Man vergl, hierüber namentlich die Arbeiten von VINES, Annals of Botany 16, 17, 18, 19 und OPPENHEIMER, Die Fermente 1900.

<sup>2)</sup> KUHNE, Verh. d. naturb, med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1, H. 3; KLUG, Math. naturw. Ber, aus Ungarn 18, 1902; LEVENE, Amer. Journ. of Physiol. 5; Mays, Zeitschr. f. physiol, Chem. 38; VERNON, Journ. of Physiol, 28 u. 29; BIERNACKI, Zeitschr. f. Biologie 28 SCHWARZSCHILD, HOFMEISTERS Beiträge 4.

<sup>3)</sup> BAYLISS, Arch. des scienc. biolog. de St. Pétersbourg 11, Suppl.; Vernon, Journ. of Physiol. 31.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 10.

Wirkung.

und diese Wirkung besteht darin, dass es bei alkalischer, neutraler und sogar äusserst schwach saurer Reaktion Eiweiss zu lösen und in einfachere Produkte, Mono- und Diaminosäuren, Tryptophan u. a. zu spalten vermag. Diese Wirkung hatte man wenigstens bisher als für das Trypsin charakteristisch angesehen. Neuere Untersuchungen deuten aber darauf hin, dass diese Wirkungen nicht von einem einzigen Enzym herrühren, sondern durch ein Zusammenwirken mehrerer Enzyme zustande kommen.

Pankreaserepsin.

Es ist nämlich nicht daran zu zweifeln, dass in der Pankreasdrüse ausser dem Trypsin auch ein erepsinähnliches Enzym vorkommt (Bayliss und Star-LING, VERNON). Nach VERNON 1) wirkt dieses Erepsin kräftig auf Pepton und nach ihm soll die peptonspaltende Wirkung einer Pankreasinfusion grösstenteils durch das Erepsin bedingt sein. Das Pankreas enthält ausserdem auch eine Nuklease (vergl. S. 381), deren Beziehung zum Pankreaserepsin noch unklar ist.

Glutinase

Die Einheitlichkeit des Trypsins ist jedoch auch von einem anderen Gesichtspunkte aus in Zweifel gezogen worden. Nach POLLAK enthält nämlich das Trypsin (in gewöhnlichem Sinne) ein zweites Enzym, welches nicht auf Eiweiss, sondern nur auf Leim wirkt und welches er Glutinase genannt hat. Die Glutinase soll viel widerstandsfähiger gegen Säure als das Trypsin sein. und durch passende Säurebehandlung konnte Pollak 2) eine Pankreasinfusion derart verändern, dass sie auf Leim, nicht aber auf gewisse Eiweisskörper wirkte. Die Richtigkeit dieser Angaben ist zwar noch nicht allgemein anerkannt worden; auf alle Fälle liegt aber hierin eine Mahnung zur Vorsicht bei Beurteilung der mit unreinen Infusionen erhaltenen Resultate. Für viele Versuche ist der natürliche Pankreassaft unzweifelhaft vorzuziehen.

Wenn man also in der letzten Zeit die Einheitlichkeit des Trypsins in Zweifel gezogen hat, so können trotzdem die folgenden Angaben nur auf das bisher als Trypsin bezeichnete Enzym sich beziehen.

Die Wirkung des Trypsins auf Eineiss ist am leichtesten bei Anwendung von Faserstoff zu demonstrieren. Von diesem Eiweisskörper werden nämlich bei 37-40°C sehr bedeutende Mengen schon von äusserst wenig Trypsin gelöst. Hierbei ist es jedoch nötig, stets eine Kontrolleprobe mit Fibrin allein, mit oder ohne Alkalizusatz, zu machen. Das Fibrin wird von dem Trypsin ohne Fäulniserscheinungen gelöst; die Flüssigkeit riecht nicht unangenehm, etwa nach Bouillon. Um die Fäulnis vollständig auszuschliessen, muss man jedoch der des Bouillon. Um die Fäulnis vollständig auszuschliessen, muss man jedoch der Trypsins auf Eiweiss. Flüssigkeit etwas Thymol, Chloroform oder Toluol zusetzen. Die Trypsinverdauung unterscheidet sich, abgesehen von Verschiedenheiten bezüglich der Verdauungsprodukte, wesentlich von der Pepsinverdauung dadurch, dass jene vorzüglich bei neutraler oder alkalischer Reaktion, dagegen nicht bei den für die

Wirkung.

<sup>1)</sup> BAYLISS U. STARLING, Journ. of Physiol. 30; VERNON, ebenda 30.

<sup>2)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 6. Gegenteilige Angaben findet man bei EHRENREICH, zitiert nach Biochem, Zeutralbl. 4.

Pepsinverdauung günstigen Säuregraden 1-2 p. m. HCl von statten geht, und weiter dadurch, dass das Eiweiss bei der Trypsinverdauung ohne vorheriges Aufquellen gelöst oder gleichsam angefressen wird.

Da das Trypsin, wie man allgemein angibt, nicht bloss Eiweiss, sondern auch andere Proteinsubstanzen, wie den Leim, verdaut, kann man zum Nachweiss des Trypsins auch Leim verwenden. Die Verflüssigung von gehörig desinfizierter Gelatine nach dem Verfahren von Fermi 1) ist deshalb auch ein sehr empfindliches Reagenz auf Trypsin und tryptische Enzyme. Man hat auch andere Vorschriften zur Anwendung von Leim bei der Trypsinprobe gegeben; in Anbetracht der obigen Angaben von Pollak über Glutinase dürfte es aber am sichersten sein, bis auf weiteres von der Anwendung des Leimes zum Trypsinnachweis Abstand zu nehmen.

Zur quantitativen Trypsinbestimmung durch Messung der Verdauungsgeschwindigkeit verwendet man allgemein das bei der Pepsinverdanung beschriebene METTsche Verfahren. Eine andere Methode ist die von Weiss, welche darin besteht, dass man den Stickstoffgehalt des Filtrates nach der Koagulation im Sieden mit Essigsaurezusatz bestimmt. Löhlen sinbestimmenpfiehlt die von Volhard zur Pepsinbestimmung ausgearbeitete Titriermethode und hat mung. Vorschriften für die Anwendung derselben gegeben 9).

Auf die Geschwindigkeit der Trypsinverdauung üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Mit zunehmendem Enzymgehalt wird, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, die Verdauung beschleunigt. Nach Pawlow und seinen Schülern ist die Regel von Schütz-Borissow in vollem Masse auf das Trypsin anwendbar, und die verdaute Menge soll also der Quadratwurzel aus der Menge des Fermentes proportional sein. Auf Grund der Untersuchungen von BAYLISS, HEDIN und LÖHLEIN<sup>3</sup>) scheint indessen diese Behauptung nicht hinreichend begründet zu sein, und fortgesetzte Untersuchungen hierüber sind um so mehr erwünscht, als man bisher meistens mit Pankreasinfusen oder käuflichen Trypsinpräparaten, also mit unreinen Gemengen von Enzymen, gearbeitet hat. Die Trypsinverdauung wird ferner mit steigender Temperatur beschleunigt, wenigstens bis zu etwa 40° C, bei welcher Temperatur das Eiweiss sehr rasch von dem Trypsin gelöst wird. Die Reaktion ist auch von grossem Einfluss. Das Trypsin wirkt kräftig bei neutraler, aber noch besser bei alkalischer Reaktion und gewöhnlich am besten bei einem Gehalte von 3-4 p. m. Na<sub>9</sub>CO<sub>3</sub>, wobei indessen die Beschaffenheit des Eiweisses auch von Bedeutung ist. Die Wirkung kung des Alkalis hängt von der Anzahl der Hydroxylionen ab (Dietze, Kanitz), dener Umund nach Kantz<sup>4</sup>) verläuft die Verdauung am besten in solchen Lösungen, die Trypsin-verdauung welche in bezug auf Hydroxylionen 1/70-1/200 normal sind. Freie Mineralsäuren, selbst in sehr kleinen Mengen, können die Verdauung gänzlich hemmen. Ist die Säure dagegen nicht wirklich frei, sondern an Eiweiss gebunden, so kann die Verdauung, wenn diese Säureverbindung nicht in grösserer Menge

<sup>1)</sup> Arch. f. Hygiene 12 u. 55.

<sup>2)</sup> Weiss, Zeitschr. f. physiol, Chem. 40; Löhlein, Hofmeisters Beiträge 7.

<sup>3)</sup> PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, S. 33, Wiesbaden 1898; BAYLISS, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg 11, Suppl.; HEDIN, Journ. of Physiol. 32; LÖHLEIN I. c.

<sup>4)</sup> KANITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, wo auch DIETZE zitiert ist.

vorhanden ist, rasch von statten gehen (Chittenden und Cummins). Organische Säuren wirken weniger störend, und bei einem Gehalte von 0,2 p. m. Milchsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit von Galle und Kochsalz kann die Verdauung nach Lindberger sogar rascher als in einer schwach alkalischen Flüssigkeit verlaufen. Die Behauptung von RACHFORD und SOUTHGATE, dass die Galle die schädliche Wirkung der Salzsäure aufheben kann und dass ein Gemenge von Pankreassaft, Galle und Salzsäure sogar besser als ein neutrales Pankreassaftgemenge verdaut, haben Chittenden und Albro dagegen nicht bestätigen können. Dass aber die Galle überhaupt günstig auf die Trypsinverdauung einwirkt, ist von vielen Forschern, in neuerer Zeit von Bruno, Zuntz und Ussow1) gezeigt worden. Die Kohlensäure wirkt nach Schierbeck 2) bei saurer Reaktion hemmend, in einer alkalischen Flüssigkeit dagegen fördernd auf die Trypsinverdauung ein. Fremde Stoffe können teils, wie (z. B. Borax und) Zyankalium, fördernd und teils, wie Quecksilber-, Eisen- und viele andere Salze (CHITTENDEN und Cummins) oder wie Salizylsäure in grösserer Menge, störend wirken. Nach Weiss<sup>5</sup>) stören die Alkalisalze der Halogene die Trypsinverdauung nur wenig, am stärksten das NaCl. Die Sulfate wirken erheblich stärker hemmend als die Chloride. Der Borax war ohne Einfluss; das Natriumdiphosphat hatte dagegen eine befördernde Wirkung. Die Beschaffenheit des Eiweisses ist auch von Bedeutung. Ungekochtes Fibrin wird im Verhältnis zu den meisten anderen Eiweissstoffen so ausserordentlich rasch gelöst, dass die Verdauungsversuche mit rohem Fibrin fast eine unrichtige Vorstellung von der Fähigkeit des Trypsins, geronnene Eiweisskörper im allgemeinen zu lösen, geben. Gekochtes Fibrin wird viel schwerer verdaut und erfordert auch einen höheren Alkaleszenzgrad; 8 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> ist nach VERNON<sup>4</sup>) das Optmium Bemerkenswert ist die Resistenz einiger nativen Eiweisslösungen, wie Blutserum und Eierklar, gegen die Wirkung des Trypsins, ein Verhalten, welches durch das Vorkommen von Antitrypsinen in diesen Lösungen erklärt wird. Die Anhäufung von Verdauungsprodukten wirkt hemmend auf die Trypsinverdauung.

Wirkung versehiedener Verhältnisse

> Die Produkte der Trypsinverdauung. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt ein bei + 55 — 60° C gerinnendes Globulin erhalten werden (Herrmann)<sup>5</sup>). Sonst entstehen aus dem Fibrin, wie aus anderen Eiweissstoffen, die schon im Kapitel 2 erwähnten Produkte. Bei der Trypsinverdauung kann die Spaltung so weit gehen, dass die Biuretreaktion aus dem Gemenge verschwindet. Dies bedeutet, wie E. Fischer und Abder-Halden zeigten, jedoch nicht eine vollständige Spaltung des Eiweissmoleküles

<sup>1)</sup> CHITTENDEN u. CUMMINS, Studies from the Laborat. of Yale College New Haven 1885 1, S. 100; LINDBERGER, MALYS Jahresber. 18; RACHFORD u. SOUTHGADE, Medical Becord 48, 1895; CHITTENDEN u. ALBRO, Americ. Journal of Physiol. 1, 1898; RACHFORD, Journal of Physiol. 25; Bruno l. c.; Zuntz u. Ussow, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

<sup>2)</sup> Skand, Arch, f. Physiol, 3.

<sup>3)</sup> J. c.

<sup>4)</sup> Journ. of Physiol. 28.

<sup>5)</sup> HERRMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11.

in Mono- und Diaminosäuren etc. Bei der Trypsinverdauung findet nämlich, wie namentlich ABDERHALDEN und REINBOLD 1) an dem Eiweissstoffe Edestin gezeigt haben, ein stufenweiser Abbau des Eiweisses statt, und es werden hierbei einige Aminosäuren, wie das Tyrosin und Tryptophan, leicht und vollständig, andere, wie Leuzin, Alanin, Asparagin- und Glutaminsäure langsamer und weniger leicht abgespalten, während andere, wie α-Prolin, Phenylalanin und Glykokoll der abspaltenden Wirkung des Trypsins hartnäckig widerstehen. Als Abban des Atomkomplexe, welche der Trypsinwirkung widerstehen, betrachtet man die von FISCHER und ABDERHALDEN entdeckten, bei der Verdauung entstehenden polypeptidartigen Stoffe, welche die Biuretreaktion nicht geben. Diese Polypeptide enthalten die Pyrrolidinkarbonsäure- und Phenylalaningruppen des Eiweisses, liefern aber auch andere Monoaminosäuren, wie Leuzin, Alanin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Bei der Trypsinverdauung wird ferner nicht mehr Ammoniakstickstoff als durch Hydrolyse mit Säuren abgespalten (Mochizuki), was ein Unterschied zwischen Trypsin und autolytischen Enzymen ist. Zu den oben genannten Verdauungsprodukten kommen bei der Selbstverdauung der Drüse noch andere, wie das Oxyphenyläthylamin (EMERSON), welches wahrscheinlich unter fermentativer CO. - Abspaltung aus dem Tyrosin entsteht, das Urazil (LEVENE), das Guanidin (KUTSCHER und OTORI), die Purinbasen, welche von den Nukleinstoffen stammen, und das Cholin, welches aus dem Lezithin entsteht (Kutscher und Lohmann) 2). Bei nicht ganz ausgeschlossener Fäulnis treten noch andere Stoffe auf, die erst später im Zusammenhange mit den Fäulnisvorgängen im Darme näher besprochen werden können.

Trypsin.

Die Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe. Die Nukleoproteide und Nukleine werden von Trypsin insoweit verdaut, dass die Eiweisskompenente von der Nukleinsäure getrennt und verdaut wird. Die Nukleinsäuren können allerdings auch etwas verändert werden (ARAKI), was jedoch wahrscheinlich durch auf Nutkeine ein anderes Enzym, die Nuklease (SACHS), geschieht. Eine Spaltung der Nukleinsäuren unter Abscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen scheint nach IWANOFF 8) nicht durch das Trypsin zustande zu kommen. Diese Spaltung geschieht erst durch Einwirkung von Nuklease oder Erepsin (vergl. S. 381). Der Leim wird von dem Pankreassafte gelöst und verdaut. Eine Spaltung unter Abscheidung von Glykokoll und Leuzin soll hierbei jedoch nicht (KÜHNE und EWALD) oder jedenfalls nur in sehr geringem Umfange stattfinden (REICH-HERZBERGE) 4).

und Leim.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 u. 46. Vergl. im übrigen Kap. 2.

<sup>2)</sup> FISCHER U. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol, Chem. 89; MOCHIZUKI, HOF-MEISTERS Beiträge 1; EMERSON, ebenda 1; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37; KUTSCHER u. LOHMANN, ebenda 39; KUTSCHER u. OTORI, ebenda 48 u. Zentralbl. f. Physiol. 18.

<sup>3)</sup> IWANOFF, Zeitschr. f. physiol, Chem. 39 (wo man die Literatur findet). SACHS ebenda 46.

<sup>4)</sup> KÜHNE u. EWALD, Verh. d. naturh, med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1; REICH-HERZBERGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34.

Die leimgebende Substanz des Bindegewebes wird nicht direkt, sondern erst wenn sie zuvor in Säuren gequollen oder durch Wasser von + 70° C zum Schrumpfen gebracht worden, von dem Trypsin gelöst. Bei der Einwirkung des Trypsins auf hyalinen Knorpel lösen sich die Zellen und die Kerne bleiben zurück. Die Grundsubstanz erweicht und zeigt ein undeutlich konturiertes Netzwerk von kollagener Substanz (KCHNE und EWALD). Die elastische Substanz. Wirkung die strukturlosen Membrane und die Membran der Fettzellen werden ebenfalls auf anfarer gelöst. Parenchymatöse Organe, wie die Leber und die Muskeln, werden bis auf Kernreste, Bindegewebe, Fettkörnchen und Reste des Nervengewebes gelöst, Sind die Muskeln gekocht, so wird das Bindegewebe ebenfalls gelöst. Muzin wird gelöst und gespalten; auf Chitin und Hornsubstanz scheint das Trypsin dagegen ohne Wirkung zu sein. Oxyhämoglobin wird von dem Trypsin unter Abspaltung von Hämatin zersetzt. Auf Fett und Kohlehydrate wirkt das Trypsin nicht.

Über die Einwirkung des Trypsins auf einfach gebaute, ihrer Konstitution nach bekannte Körper, wie Säureamide und mehrere die Biuretreaktion gebende Substanzen liegen Untersuchungen von Gulewitsch, Gonnermann, Schwarz-SCHILD 1), E. FISCHER und BERGELL und ABDERHALDEN 2) vor. Eine unzweifelhafte spaltende Wirkung wurde zuerst für die Curriussche Biuretbase von SCHWARZSCHILD beobachtet. Viel umfassender und bedeutungsvoller sind die Untersuchungen von Fischer und seinen Mitarbeitern. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass der Pankreassaft eine grosse Anzahl Peptide, sowohl Diund Tri- wie Tetrapeptide spaltet, während er auf eine grosse Zahl anderer ohne Wirkung ist. Die Struktur spielt hier eine bedeutende Rolle, indem z. B. das Alanylglyzin CH3. CH(NH3). CO NH. CH4. COOH gespalten, das isomere Glyzyl-Trypsins auf Peptide, alanin NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CO, NH, CH(CH<sub>3</sub>), COOH dagegen nicht gespalten wird. Die Natur der in dem Peptide sich vorfindenden Aminosäuren ist auch von Bedeutung. Solche Dipeptide, welche das Alanin als Azyl enthalten, z. B. Alanyl-Glyzin, Alanyl-Alanin und Analyl-Leuzin A werden leicht hydrolysiert, während mehrere Dipeptide, in welchen α-Aminobuttersäure oder Leuzin als Azyl fungieren, sehr resistent sind. Auch die Anzahl der Aminosäuregruppen ist von Bedeutung, indem z. B. Triglyzylglyzin nicht, wohl aber Tetraglyzylglyzin gespalten wird. Bei solchen Peptiden, welche Razemkörper sind, findet die Hydrolyse asymmetrisch statt, so dass nur die eine Hälfte des Razemkörpers angegriffen wird, und hierbei resultieren als Produkte diejenigen aktiven Aminosäuren, welche in den natürlichen Proteinstoffen enthalten sind. Diese, durch Pankreassaft bewirkten Hydrolysen verschiedener Polypeptide sind in mehreren Hinsichten von besonders grossem Interesse.

Wirkung

Pankreaslab ist ein in der Drüse und im Safte gefundenes Enzym, welches neutrale oder alkalische Milch zum Gerinnen bringt (KÜHNE und ROBERTS u. a.). Dieses Enzym ist

<sup>1)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 4, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind.

<sup>2)</sup> FISCHER U. BERGELL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36 u. 37 und ABDERHALDEN. Sitzungsber, der kgl. Pr. Akad. d. Wissensch. Berlin 1905.

nicht mit Trypsin identisch und das Optimum seiner Wirkung liegt nach VERNON bei 60 Pankreas bis 65 °C. Nach HALLIBURTON und BRODIE 1) wird das Kasein durch den Pankreassaft des Hundes in "pancreatic Casein" übergeführt, eine Substanz, die in bezug auf Löslichkeit gewissermassen zwischen Kasein und Parakasein (vgl. Kap. 14) steht und durch Lab in letzteres übergeführt wird. Weitere Untersuchungen über die Wirkung dieses Enzyms auf Milch und namentlich auf reine Kaseinlösungen sind jedoch erwünscht.

Die Fähigkeit des Pankreassaftes, Plaste in niederschläge zu geben, ist ebensowenig

wie die des Magensaftes und anderer Enzymlösungen aufgeklärt worden.

Pankreassteine. Die von BALDONI<sup>2</sup>) untersuchten Konkremente aus einer zystischen Erweiterung des Ductus Wirsungianus eines Mannes enthielten in 1000 Teilen: Wasser 34,4, Asche 126,7, Albuminsubstanzen 34,9, freie Fettsäuren 133, Neutralfette 124, Cholesterin 70,9, Seifen und Pigmente 499,1.

Pankreas

Ausser den nun im Zusammenhange mit dem Pankreassafte abgehandelten Enzymen enthält die Drüse auch andere, unter welchen die nach STOKLASA und seinen Mitarbeitern in Organen und Geweben überhaupt vorkommenden, wie Zymase den Zucker unter Alkoholgärung zersetzenden Enzyme zu nennen sind. Nach SIMACEK<sup>8</sup>) sollen in dem Pankreas die Glykolyse durch Alkoholgärung und die Hydrolyse der Disaccharide zu einer spezifischen Gesamtwirkung vereinigt sein, und er hat aus dem zellenfreien Presssafte mit Alkohol und Äther Niederschläge erzeugt, welche ohne Bakterienwirkung beide Wirkungen entfalten sollen. Die Angaben über die Bedeutung des Pankreas für die Glykolyse sind indessen sehr streitig, und es kann in dieser Hinsicht auf das oben Kap. 8 S. 303 u. 304 Gesagte hingewiesen werden.

Glykoly-

## V. Die chemischen Vorgänge im Darme.

Die Wirkungen, welche einem jeden Verdauungssekrete an sich zukommen, können unter Umständen durch Beimengung von anderen Verdauungsflüssigkeiten aus verschiedenen Gründen, zum Teil auch durch die Wirkung der Enzyme aufeinander 4), wesentlich verändert werden. Hierzu kommt noch, dass den in den Darm sich ergiessenden Verdauungsflüssigkeiten noch eine andere Flüssigkeit, die Galle, sich beimengt. Es ist also im voraus zu erwarten, dass das Zusammenwirken dieser sämtlichen Flüssigkeiten die im Darme verlaufenden chemischen Vorgänge komplizieren wird.

Da die Säure des Magensaftes auf das Ptyalin zerstörend wirkt, dürfte wohl dieses Enzym, selbst nachdem die Säure des Magensaftes im Darme neutralisiert worden, keine weitere diastatische Wirkung entfalten können. Galle hat wenigstens bei einigen Tieren eine schwach diastatische Wirkung, die Verhalten der Kohle wohl an und für sich von keiner wesentlichen Bedeutung sein dürfte, die aber hydrate in jedoch zeigt, dass die Galle nicht einen hinderlichen, sondern eher einen förderlichen Einfluss auf die energische, diastatische Wirkung des Pankreassaftes aus-

1

日本のできるというできる かっしいけんしき というけんとうないかん

<sup>1)</sup> KÜHNE u. ROBERTS, MALYS Jahresber. 9; vergl. auch EDKINS, Journ. of Physiol. 12 (Literaturangaben); HALLIBURTON u. BRODIE, ebenda 20; VERNON, ebenda 27.

<sup>2)</sup> MALYS Jahresber. 29, S. 353.

<sup>8)</sup> STORLOSA vergl. Fuesnote 1, S. 304; SIMACEK, Zentralbl. f. Physiol. 17.

<sup>4)</sup> Vergl. WROBLEWSKI und Mitarbeiter, HOFMEISTERS Beiträge 1.

Verbalten der Kohlehydrate

übt. Es haben in der Tat auch Martin, Williams, Pawlow und Bruno<sup>1</sup>) eine fördernde Wirkung der Galle auf die diastatische Wirkung von Pankreasinfusen beobachtet. Hierzu kommt noch die Wirkung der im Darme regelmässig und in der Nahrung bisweilen vorkommenden organisierten Fermente, welche teils eine diastatische Wirkung entfalten und teils eine Milchsäure- und Buttersäuregärung hervorrufen können. Die aus der Stärke entstandene Maltose scheint im Darme in Glukose umgesetzt zu werden. Ebenso wird der Rohrzucker und wenigstens bei gewissen Tieren der Milchzucker im Darme invertiert <sup>2</sup>). Dass die Zellulose, besonders die feinere und zartere, im Darme zum Teil gelöst wird, ist unzweifelhaft; die Produkte, welche aus ihr entstehen, sind dagegen nicht genügend bekannt. Dass die Zellulose im Darme durch die Einwirkung von Mikroorganismen zum Teil auch einer Gärung unter Bildung von Sumpfgas, Essigsäure und Buttersäure unterliegen kann, ist besonders von Tappeiner gezeigt worden; man weiss aber nicht, wie gross der in dieser Weise zerfallende Teil der Zellulose ist <sup>3</sup>).

Die Galle hat, wie von Moore und Rockwood und dann insbesondere von Pflüger gezeigt wurde, in hohem Grade die Fähigkeit, Fettsäuren, namentlich Ölsäure, die selbst ein Lösungsmittel für andere Fettsäuren ist, zu lösen, und hierdurch wird sie, wie später näher auseinandergesetzt werden soll, von grosser Bedeutung für die Fettresorption. Von grosser Bedeutung ist es ferner, dass die Galle nicht nur, wie oben angegeben, das Steapsinzymogen unter Umständen aktiviert, sondern auch, wie zuerst Nencki und Rachford gezeigt haben, die fettspaltende Wirkung des Steapsins befördert. Der bei dieser Spaltung wirksame Bestandteil der Galle ist die gallensauren Salze (v. Fürth und Schütz) und die hierbei freigewordenen Fettsäuren können mit dem Alkali des Darmund Pankreassaftes und der Galle zu Seifen sich verbinden, welche, wie man annimmt, für die Emulgierung des Fettes von grosser Bedeutung sind.

Setzt man einer Sodalösung von etwa 1—3 p. m. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> reines, wirklich neutrales Olivenöl in nicht zu grosser Menge zu, so erhält man erst bei kräftigem Schütteln eine, nicht dauerhafte Emulsion. Setzt man dagegen zu einer anderen, gleich grossen Quantität derselben Sodalösung dieselbe Menge von gewöhnlichem käuflichem Olivenöl (welches stets freie Fettsäuren enthält), so braucht man nur das Gefäss vorsichtig umzustülpen, so dass die beiden

Wirkung der Galle.

<sup>1)</sup> MARTIN u. WILLIAMS, Proceed. of Roy. Soc. 45 u. 48; BRUNO, Fussnote 1, S. 390.

<sup>2)</sup> Vergl. Fussnote 5, S. 379.

<sup>3)</sup> Über die Verdanung der Zeilulose vergl. man Henneberg u. Stohmann, Zeitschr. f. Biologie 21, S. 613; v. Knieriem, ebenda S. 67; V. Hofmeister, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde 11; Weiske, Zeitschr. f. Biologie 22, S. 373; Tappeiner, ebenda 20 u. 24; Mallèvre, Pflügers Arch. 49; Omeliansky, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg 7; E. Müller, Pflügers Arch. 83; Lohrisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47 (Literatur).

<sup>4)</sup> Proceed of Roy Soc, 60 und Journ, of Physiol, 21. Bezüglich der Arbeiten PFLUGERS vergl. man Abschnitt Resorption.

<sup>5)</sup> NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 20; RACHFORD, Journ. of Physiol, 12.

<sup>6)</sup> Zentralbl. f. Physiologie 20.

Flüssigkeiten gemischt werden, um sogleich eine, von einer äusserst feinen Enulund dauerhaften Emulsion milchähnliche Flüssigkeit zu erhalten. Die freien Fettsäuren des stets etwas ranzigen, käuflichen Öles verbinden sich mit dem Alkali zu Seifen, welche ihrerseits die Emulgierung bewirken (BRUCKE, GAD, LOEWENTHAL 1). Diese emulgierende Wirkung der durch den Pankreassaft abgespaltenen Fettsäuren kann durch das regelmässige Vorkommen von freien Fettsäuren in der Nahrung wie auch durch Abspaltung von fetten Säuren aus Neutralfett im Magen (vergl. S. 364) unterstützt werden.

Fettes.

Die Galle kann zwar bei künstlichen Verdauungsversuchen die Pepsinverdauung vollständig verhindern, indem sie dem Aufquellen des Eiweisses hinderlich ist. Ein Eindringen von Galle in den Magen während der Verdauung scheint dagegen, wie mehrere Forscher, namentlich ODDI und DASTRE 2), gezeigt haben zu keinerlei Störungen Veranlassung zu geben. Nach Boldireff<sup>3</sup>) soll bei anhaltendem Hungern, bei Verfütterung von Fett und fettreicher Nahrung wie auch bei abnorm grosser Säuremenge ein Gemenge von Galle, Pankreassaft und Darmsaft in den Magen leicht hineintreten. Bei fettreicher Nahrung, welche die Magensaftabsonderung und die motorische Arbeit des Magens hemmt, soll sogar im Magen eine Verdauung durch dieses alkalische Gemenge geschehen können.

tialle im Magen.

Die Galle selbst hat bei neutraler oder alkalischer Reaktion keine nennenswerte lösende Wirkung auf das Eiweiss, aber dennoch kann sie auf die Eiweissverdauung im Darme Einfluss üben. Der saure, eiweissreiche Mageninhalt gibt Wirkung nämlich mit der Galle einen Niederschlag von Eiweiss und Gallensäuren. Dieser die Eiweiss-Niederschlag reisst das Pepsin teilweise mit, und hierdurch, wie auch durch die teilweise oder vollständige Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali der Galle und des Pankreassaftes, kann die Pepsinverdauung im Darme nicht weiter von statten gehen. Dagegen stört die Galle hierdurch nicht die Eiweissverdauung mittelst des Pankreassaftes im Darme. Die Wirkung dieses Verdauungssekretes wird nämlich, wie oben genannt, von der Galle nicht gestört, selbst nicht bei einer von organischen Säuren herrührenden schwach sauren Reaktion; im Gegenteil wird die Wirkung des Trypsins durch die Galle unterstützt. Der gallehaltige, schwach saure Darminhalt von während der Verdauung getöteten Hunden zeigt in der Tat auch regelmässig eine kräftig verdauende Wirkung auf Eiweiss.

Der beim Zusammentreffen des sauren Mageninhaltes mit der Galle entstehende Niederschlag löst sich wieder leicht - zum Teil schon bei saurer Reaktion — in einem Überschuss von Galle, wie auch in dem bei der Neutralisation der Salzsäure des Magensaftes entstandenen NaCl auf. Es ist übrigens

<sup>1)</sup> BRUCKE, Wien. Sitzungsber. 61. Abt, 2; GAD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1878; LOEWENTHAL, ebenda 1897.

<sup>2)</sup> ODDI, Ref. in Zentralbl. f. Physiol. 1, S. 312; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 2, 8. 316.

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. Physiol, 18, S. 457.

zweifelhaft, ob beim Menschen, bei welchem die Ausführungsgänge der Galle und des Pankreassaftes nebeneinander einmünden und bei welchem infolgedessen der saure Mageninhalt wahrscheinlich sogleich beim Zutritte der Galle zum Teil neutralisiert wird, überhaupt eine Ausfällung von Eiweiss durch die Galle im Darme vorkommt.

Normaler Dfinndarminhalt

Neben den in dem Vorigen besprochenen, durch Enzyme vermittelten Prozessen verlaufen jedoch in dem Darme auch Prozesse anderer Art, die von Mikroorganismen vermittelten Gärungs- und Fäulnisvorgänge. Diese verlaufen weniger intensiv in den oberen Teilen des Darmes, nehmen aber gegen den unteren Teil desselben an Intensität zu, um endlich in dem Dickdarme und Enddarme in dem Masse, wie das gärungsfähige Material verbraucht und das Wasser durch die Resorption entfernt wird, wieder an Stärke abzunehmen. In dem Dünndarme, wenigstens beim Menschen, kommen zwar Gärungs-, aber kaum Fäulnisprozesse vor. MACFADYEN, M. NENCKI und N. SIEBER 1) haben einen Fall von Anus praeternaturalis beim Menschen untersucht, in welchem gerade das in das Coecum einmündende Ende des Ileum exzidiert worden war, und sie konnten also den aus der Fistel ausfliessenden Inhalt, nachdem er der Einwirkung der ganzen Dünndarmschleimhaut unterworfen war, untersuchen. Der von Bilirubin gelb bis gelbbraun gefärbte Speisebrei reagierte sauer und hatte bei gemischter aber vorwiegend animalischer Kost einen Säuregrad, der, auf Essigsäure bezogen, als Mittel etwa 1 p. m. betrug. Der Inhalt war in der Regel fast geruchlos, von etwas brenzlichem und an flüchtige Fettsäuren erinnerndem, seltener schwach fauligem, an Indol erinnerndem Geruch. Die wesentlichste Säure war Essigsäure, neben ihr kamen aber auch Gärungsmilchsäure und Paramilchsäure, flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure und Gallensäure vor. Koagulables Eiweiss, Peptone, Muzin, Dextrin, Zucker und Alkohol waren vorhanden. Leuzin und Tyrosin konnten dagegen nicht aufgefunden werden.

Gärungsvorgånge.

> Nach den genannten Forschern wird im menschlichen Dünndarm das Eiweiss gar nicht oder ausnahmsweise in ganz geringer Menge durch Mikrobien zersetzt. Die im Dünndarm vorhandenen Mikrobien zersetzen vorzugsweise die Kohlehydrate unter Bildung von Äthylalkohol und den oben genannten organischen Säuren.

> Weitere Untersuchungen von Jakowsky und von Ad. Schmidt<sup>2</sup>) führten ebenfalls zu dem Schlusse, dass beim Menschen die Eiweissgärung hauptsächlich im Dickdarm stattfindet, und ähnlich ist das Verhalten auch bei Fleischfressern Bei diesen hat man durch Untersuchung des Inhaltes in verschiedenen Abschnitten des Darmes wie auch durch Anlegung von Fisteln die Darmverdauung näher folgen können. London und Sulima legten an verschiedenen Hunden Fisteln am Duodenum, Jejunum und Ileum an und konnten hierdurch die Verdauung von gekochtem Hühnereiweiss verfolgen. Es fand ein so vollständiger

<sup>1</sup> Arch, f. exp. Path. u. Pharm, 28.

JAKOWSKY, Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersbourg 1; Ad. SCHMIDT, Arch. f. Verdauungskr. 4.

Abbau desselben statt, dass beim Ausfliessen des Darminhaltes aus der Ileumfistel (2-3 cm vor dem Cökum) 99,7 p. c. von dem Eiweiss gelöst waren. Die Biuretreaktion versagte fast ganz, und die gelöste Substanz schien also bis zu den Endprodukten verarbeitet zu sein. MAETZKE 1), welcher seine Untersuchungen an Hunden mit einer Fistel am untersten Ende des Ileums ausführte, fand nach Verabreichung von Fleisch nie einen fauligen oder fäkulenten Geruch des Darminhaltes. Die Verdauung und Resorption sowohl des Fleisches wie der Kohlehydrate verliefen auch hier fast vollständig. Nach Leuzin und Tyrosin wurde vergebens gesucht, und das Fehlen dieser Stoffe wurde durch die Annahme einer Resorption derselben erklärt.

Darm

Infolge der Resorption ist es auch schwer zu sagen, bis zu welchem Grade der Abbau des Eiweisses im Darme geschieht. Mehrere Forscher, welche den Dünndarminhalt von in Fleischverdauung begriffenen Hunden untersucht haben, konnten darin Aminosauren wie Leuzin, Tyrosin, Lysin und Arginin (KUTSCHER und SEEMANN), Glutamin- und Asparaginsäure, Alanin (London) und abiurete Polypeptide (ABDERHALDEN)<sup>2</sup>) nachweisen.

Eiweis Darm

Die Verdauung und Resorption des Eiweisses im Magen und Dünndarm kann also eine fast vollständige sein, ist dies aber nicht immer. Bei Versuchen mit rohem Eiereiweiss wurden von London und Sulima aus der Heumfistel Eiweiss noch ca. 73 p. c. des koagulierbaren Eiweisses wiedergewonnen, und im ganzen Darm vom Pylorus bis zum Cökum wurden nur etwa 12 p. c. der Nahrungssubstanz resorbiert. Auch bei Milchnahrung soll ein bedeutender Teil des Eiweisses in den Dickdarm übergehen (BERLATZKI)8).

Wie oben bemerkt, findet gewöhnlichenfalls keine Fäulnis im Dünndarme statt, sondern sie verläuft regelmässig nur im Dickdarme. Diese Eiweissfäulnis verläuft übrigens anders als die Pankreasverdauung. Die Zersetzung geht nämlich bei der Fäulnis bedeutend weiter und es entstehen eine Menge von Produkten, welche man durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher, vor allem Darmf NENCKI, BAUMANN, BRIEGER, H. und E. SALKOWSKI und deren Schüler kennen gelernt hat. Die bei der Fäulnis von Eiweiss entstandenen Produkte sind (ausser Albumosen, Peptonen, Aminosäuren und Ammoniak) Indol, Skatol, Parakresol, Phenol, Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure, ferner Paraoxyphenylessigsäure und Hydroparakumarsäure (neben Parakresol durch die Fäulnis von Tyrosin entstanden), flüchtige fette Säuren, Kohlensäure, Wasserstoffgas, Sumpfgas, Methylmerkaptan und Schwefelwasserstoff. Bei der Fäulnis von Leim entstehen weder Tyrosin noch Indol, wogegen Glykokoll dabei gebildet wird.

Von diesen Zersetzungsprodukten sind einige von besonderem Interesse

けい からんないとう はんない ないないかい

Ļ

Ĺ

¥

The Contractor of the

26

<sup>1)</sup> LONDON und SULIMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; MAETZKF, Beobachtungen an Hunden mit Anus praeternaturalis. Inaug.-Dissert. Brealau 1905.

<sup>2)</sup> KUTSCHER und SEEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 84; ABDERHALDEN ebenda 44; LONDON, ebenda 47.

<sup>3)</sup> Vergl, Bioch. Zentralbl. 2.

ihres Verhaltens innerhalb des Organismus wegen, indem sie nämlich nach geschehener Resorption in den Harn übergehen. Einige, wie die Oxysäuren, gehen hierbei unverändert in den Harn über. Andere, wie die Phenole, gehen direkt und andere wiederum, wie Indol und Skatol, erst nach erfolgter Oxydation durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren über, welche mit dem Harne ausgeschieden werden (vergl. bezüglich der weiteren Details Kap, 15). Die Menge dieser Stoffe im Harne wechselt auch mit dem Umfange der Fäulnisvorgänge produkte in im Darme, wenigstens gilt dies von den Ätherschwefelsäuren. Mit stärkerer Fäulnis wächst ihre Menge im Harne, und umgekehrt können sie, wie BAUMANN, HARLEY und GOODBODY) 1) durch Experimente an Hunden gezeigt haben, wenn der Darm mit Arzneimitteln desinfiziert wird, aus dem Harne verschwinden oder der Menge nach vermindert werden.

> Unter den nun genannten Fäulnisprodukten im Darme dürften hier die folgenden zwei, das Indol und das Skatol, des näheren besprochen werden müssen.

ladol, 
$$C_8H_7N=C_6H_4$$
 CH, und Skatol oder Methylindol  $C_9H_9N=C_6H_4$  CH, sind zwei zu den Indigosubstanzen in naher Be-

Skatol.

Übergang der Fäulnis

ziehung stehende Stoffe, welche unter verschiedenen Bedingungen in wechselnden Mengen aus den Eiweissstoffen entstehen. Sie kommen regelmässig im Darmkanale des Menschen vor und gehen, wenigstens zum Teil, nach geschehener Oxydation zu Indoxyl, resp. Skatoxyl als die entsprechenden Ätherschwefelsäuren, aber auch als Glukuronsäuren in den Harn über.

Diese zwei Stoffe sind auf mehrfache Weise synthetisch dargestellt worden. Es können beide aus Indigo, durch Reduktion desselben mit Zinn und Salzsäure und Erhitzen des Reduktionsproduktes mit Zinkstaub gewonnen werden (BAEYER) 2). Das Indol entsteht auch aus dem Skatol beim Durchleiten desselben durch ein glühendes Rohr. In Wasser suspendiertes Indol wird von Ozon zum Teil zu Indigblau oxydiert (NENCKI) 8).

Indol und Skatol kristallisieren in glänzenden Blättchen, deren Schmelzpunkte bei + 52, bezw. 95° C liegen. Das Indol riecht eigentümlich exkrementähnlich, das Skatol hat einen intensiven fäkalen Geruch (das Skatol aus Indigo soll jedoch geruchlos sein). Beide Stoffe sind mit Wasserdämpfen leicht flüchtig, das Skatol jedoch leichter als das Indol. Aus dem wässerigen Destillate können beide mit Ather ausgeschüttelt werden. In siedendem Wasser ist das Skatol bedeutend schwerföslicher. Beide sind in Alkohol leicht löslich. Beide geben

<sup>1)</sup> BAUMANN, Zeitschr. f. physiol, Chem. 10; HARLEY u. GOODBODY, Brit. Med. Journ, 1899.

<sup>2)</sup> Annal. d. Chem. u. Pharm. 140 u. Supplbd. 7, S. 56; Ber. d. d. Chem. Gesellsch. I.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. S. S. 727 und ebenda S. 722 und 1517.

mit Pikrinsäure eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung. Gemenge von den zwei Pikraten mit Ammoniak destilliert, so gehen die beiden Stoffe unzersetzt über; destilliert man dagegen mit Natronlauge, so wird das Indol zersetzt, das Skatol nicht. Die wässerige Lösung des Indols gibt mit rauchender Salpetersäure eine rote Flüssigkeit und dann einen roten Niederschlag von Nitrosoindolnitrat (NENCKI) 1). Man kann noch besser erst ein paar Tropfen Salpetersäure zufügen und dann tropfenweise eine 2 prozentige Lösung von Kaliumnitrit zusetzen (Salkowski)<sup>2</sup>). Das Skatol gibt nicht diese Reaktion. Reaktion Eine mit Salzsäure versetzte alkoholische Lösung von Indol färbt einen Fichtenspan kirschrot. Das Skatol gibt diese Reaktion nicht. Indol gibt mit Nitroprussidnatrium und Alkali eine tief rotviolette Farbe (LEGALS Reaktion). Beim Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure wird die Farbe rein blau. Skatol verhält sich anders. Die alkalische Lösung ist gelb und wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure und Sieden violett. In konzentrierter Salzsäure löst sich das Skatol mit violetter Farbe. Beim Erwärmen mit Schwefelsäure gibt Skatol eine prachtvoll purpurrote Färbung (CIAMICIAN und MAGNANINI) 8).

Die zum Nachweis und zur Reindarstellung von Indol und Skatol aus Exkrementen oder faulenden Gemengen übliche Methode ist in ihren Hauptzügen folgende. Man destilliert nach dem Ansäuern mit Essigsäure, versetzt das Destillat mit Alkali (um etwa gleichzeitig anwesende Phenole zu binden) und destilliert von neuem. Aus dem neuen, zweiten Destillate werden die beiden Darstell Stoffe mit Pikrinsäure nach Zusatz von Salzsäure ausgefällt. Die Pikratfällung und Ni wird dann mit Ammoniak destilliert. Aus dem Destillate werden die beiden weis Indol Stoffe mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und sämtliche Ätherauszüge verdunstet. Der, Indol und Skatol enthaltende Rückstand wird in sehr wenig absolutem Alkohol gelöst und mit 8-10 Volumen Wasser versetzt. Dabei wird das Skatol gefällt, das Indol dagegen nicht. Bezüglich des zur weiteren Trennung und Reinigung nötigen Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen 4).

Die bei den Zersetzungsvorgängen im Darme entstehenden Gase werden im Verdauungskanale mit der mit Speichel und Speisen verschluckten atmosphärischen Luft gemischt. Da die Gasentwickelung bei der Zersetzung verschiedener Nährstoffe eine verschiedene ist, so muss das Gasgemenge nach verschiedener Nahrung voraussichtlich eine verschiedenartige Zusammensetzung haben. Darms Dies ist in der Tat auch der Fall. Von Sauerstoff finden sich in den Gedärmen höchstens Spuren, was zum Teil von bei den Gärungsprozessen entstandenen reduzierenden Substanzen, welche Sauerstoff binden können, und teils und wahrscheinlich hauptsächlich von einer Diffusion des Sauerstoffes durch die Gewebe der Darmwand herrühren dürfte. Dass diese Vorgänge zum grössten

٠.

۲. ŕ

Ì

<sup>1)</sup> Ber. d, d, Chem. Gesellsch. 8, S. 727 und ebenda S, 722 u, 1517.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 8, S. 447. Bezüglich einiger neuen Reaktionen auf Indol und Skatol vergl. man STEENSMA, ebenda 47.

<sup>8)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21, S. 1928.

<sup>4)</sup> Über quantitative, kolorimetrische Indolbestimmung in Fäzes vergl. man EINHORN and Huebner, Salkowski-Festschrift, Berlin 1904.

Teil schon im Magen stattfinden, dürfte aus dem oben (8. 373) über die Zusammensetzung der Magengase Gesagten ersichtlich sein. Stickstoff findet sich dagegen regelmässig im Darme und er dürfte wohl hauptsächlich von der verschluckten Luft herrühren. Die Kohlensäure stammt teils von dem Mageninhalte, teils von der Eiweissfäulnis, teils von einer Milch- und Buttersäuregärung der Kohlehydrate und teils von einem Freiwerden von Kohlensäure aus dem Alkalikarbonate des Pankreas- und Darmsaftes, bei dessen Neutralisation durch die Salzsäure des Magensaftes und die bei der Gärung entstandenen organischen Säuren her. Wasserstoff kommt in grösster Menge nach Milchnahrung und in kleinster Menge bei reiner Fleischnahrung vor. Dieses Gas scheint zum grössten Teil bei der Buttersäuregärung der Kohlehydrate zu entstehen, obgleich es jedoch auch bei der Eiweissfäulnis unter Umständen in reichlicher Menge auftreten kann. Die Abstammung der im Darme normalerweise vorkommenden Spuren von Methylmerkaptan und Schwefelwasserstoff aus dem Eiweiss ist unzweifelhaft. Auch das Sumpfgas kann unzweifelhaft von der Eiweissfäulnis herrühren. Hierfür sprechen besonders die grossen Mengen, 26,45 p. c., Sumpfgas, welche von Ruge1) im Darme des Menschen nach Fleischkost gefunden wurden. Noch grössere Mengen von diesem Gase fand er jedoch nach einer Hülsenfrüchte enthaltenden Nahrung, was gut mit der Beobachtung stimmt, dass das Sumpfgas durch eine Gärung von Kohlehydraten, besonders aber von Zellulose (TAPPEINER)\*) entstehen kann. Besonders bei den Pflanzenfressern dürfte wohl auch ein solcher Ursprung des Sumpfgases gewöhnlich sein. kleiner Teil des Sumpfgases wie auch der Kohlensäure kann auch von einer Zersetzung des Lezithins herrühren (HASEBROEK) 3). Einer Fäulnis im Darme unterliegen indessen nicht nur die Bestandteile

der Nahrung, sondern auch die eiweisshaltigen Sekrete und die Galle, Unter den Bestandteilen der Galle werden dabei nicht nur die Farbstoffe - aus dem Bilirubin entstehen, wie man allgemein annimmt, Urobilin und braune Farbstoffe - sondern auch die Gallensäuren, vor allem die Taurocholsäure umgewandelt oder zersetzt. Die Glykocholsäure ist beständiger und sie findet sich deshalb bei einigen Tieren in den Exkrementen zum Teil unzersetzt wieder, der Galle im während die Taurocholsäure der Zersetzung regelmässig so vollständig anheimfällt, dass sie in den Darmentleerungen gänzlich fehlt. Beim Fötus, in dessen Verdauungskanal keine Fäulnisprozesse vorkommen, findet man dagegen im Darminhalte unzersetzte Gallensäuren und Gallenfarbstoffe. Die Umwandlung des Bilirubins zu Urobilin findet nach dem oben Angeführten beim Menschen regelmässig nicht im Dünn-, sondern im Dickdarme statt.

Da im Dünndarme unter normalen Verhältnissen keine oder wenigstens keine nennenswerte Fäulnis stattfindet, und da ferner oft fast alles Nahrungseiweiss in ihm resorbiert wird, folgt hieraus, dass gewöhnlichenfalls es die eiweiss-

<sup>1)</sup> Wien, Sitzungsber, 44,

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. Biologie 20 u. 24.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem, 12,

reichen Sekrete und Zellen sind, welche der Fäulnis anheimfallen. Einen Beweis dafür, dass die Zellen und Sekrete einer Fäulnis unterliegen, findet man auch darin, dass die Fäulnis auch bei vollständigem Hungern fortbesteht. Bei seinen Beobachtungen an CETTI fand MÜLLER 1), dass beim Hungern die Indikanausscheidung rasch abnahm und nach dem 3. Hungertage nicht mehr zu beobachten war, wogegen die Phenolausscheidung, welche erst herabging, so dass sie fast minimal wurde, von dem 5. Hungertage ab wieder anstieg und am 8. Föulnis der Sekrete im oder 9. Tage 3-7 mal so gross wie beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen war. Bei Hunden ist dagegen während des Hungerns die Indikanausscheidung bedeutend, die Phenolausscheidung dagegen minimal. Unter den im Darme faulenden Sekreten dürfte wohl hierbei der Pankreassaft, welcher sehr leicht in Fäulnis übergeht, den hervorragendsten Platz einnehmen.

Darme.

Aus dem Vorigen ergibt sich, dass die bei der Fäulnis im Darme entstehenden Produkte zum Teil dieselben sind, welche bei der Verdauung ent-Insoferne als bei der Fäulnis solche Produkte wie Albumosen und Peptone und vielleicht auch gewisse Aminosäuren gebildet werden, kann also die Fäulnis zum Teil im Dienste des Organismus wirksam sein. Man hat sogar in Frage gestellt (PASTEUR), ob die Verdauung überhaupt bei Abwesenheit von Mikroorganismen möglich sei. NUTTAL und THIERFELDER haben in dieser Hinsicht gezeigt, dass Meerschweinchen, die aus dem Uterus der Mutter durch Sectio Bedeutung caesarea herausgenommen wurden, in steriler Luft eine sterilisierte Nahrung der Mikro-(Milch oder Cakes) bei vollständigem Fehlen von Bakterien im Darmkanale gut verdauen und assimilieren konnten, wobei sie vollkommen normal gediehen und an Gewicht zunahmen. Dem gegenüber ist aber Schottelius<sup>2</sup>) in Versuchen an Hühnchen zu anderen Resultaten gelangt. Die steril ausgebrüteten Tiere, in steril gehaltenen Räumen mit steriler Nahrung gefüttert, hatten immer Hunger, frassen reichlich, gingen aber in etwa der gleichen Zeit zugrunde wie Tiere ohne Nahrung. Bei Zumengung in rechter Zeit von einer Bakterienart aus Hühnerfäzes nahmen sie wieder an Gewicht zu und konnten sich erholen.

Die Bakterienwirkung im Darmkanale ist also möglicherweise für gewisse Fälle, namentlich für die Verdauung zellulosereicher Nahrung, notwendig und sie kann im Interesse des Organismus wirken. Diese Wirkung kann aber auch durch die Bildung von weiteren Spaltungsprodukten einen Verlust von wertvollem Material für den Organismus bedingen. Es ist darum von Wichtigkeit, der Darm dass die Fäulnis im Darme innerhalb gebührender Grenzen gehalten wird. Tötet man ein Tier, während die Verdauung im Darme im Gange ist, so hat der Inhalt der Dünndärme einen eigentümlichen, aber nicht fauligen Geruch. Auch der Geruch des im Dickdarme befindlichen Inhaltes ist lange nicht so stinkend wie der einer faulenden Pankreasinfusion oder eines eiweissreichen, faulenden Ge-

<sup>1)</sup> Berlin, klin, Wochenschr, 1887.

<sup>2)</sup> NUTTAL u. THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22; SCHOTTELIUS, Arch. f. Hygiene 84 u. 42.

menges. Schon hieraus kann man schliessen, dass die Fäulnis im Darme gewöhnlichenfalls lange nicht so intensiv wie ausserhalb des Organismus wird.

Unter physiologischen Verhältnissen scheint also dafür gesorgt zu sein, dass die Darmfäulnis nicht zu weit geht, und diejenigen Faktoren, die hier in Betracht kommen können, dürften verschiedener Art sein. Die Resorption ist unzweifelhaft von grosser Bedeutung, und es ist durch direkte Beobachtungen sichergestellt, dass die Fäulnis stärker zunimmt in dem Masse, wie die Resorption gehemmt ist und flüssige Massen in dem Darme sich anhäufen. Die Momente im Beschaffenheit der Nahrung übt auch einen unverkennbaren Einfluss aus, und es scheint, als ob eine grössere Menge von Kohlehydraten in der Nahrung der Fäulnis entgegenwirken würde (HIRSCHLER) 1). Eine besonders starke fäulnishemmende Wirkung üben nach den Erfahrungen von Pöhl, Biernacki, Rovighi, WINTERNITZ, SCHMITZ u. a. 2) auch Milch und Kefir aus. Diese Wirkung rührt nicht von dem Kasein her und sie dürfte hauptsächlich durch den Milchzucker, zum Teil auch durch die Milchsäure bedingt sein.

Antisep-tische Wir-kung der

Faulnia-

hemmende

Darme.

Eine besonders stark fäulnishemmende Wirkung hat man auch schon längst der Galle zuschreiben wollen. Diese antiputride Wirkung kommt jedoch nicht der neutralen oder schwach alkalischen Galle, welche selbst bald in Fäulnis übergeht, sondern den freien Gallensäuren, besonders der Taurocholsäure zu (MALY und EMICH, LINDBERGER) 3). Dass die freien Gallensäuren eine stark fäulnishemmende Wirkung ausserhalb des Organismus ausüben können, unterliegt keinem Zweifel, und es dürfte deshalb auch schwierig sein, ihnen eine solche Wirkung im sauer reagierenden Darminhalte abzusprechen. Nichtsdestoweniger kann die antiputride Wirkung der Galle im Darme nach den Untersuchungen mehrerer Forscher (VOIT, RÖHMANN, HIRSCHLER, TERRAY, LANDAUER und Rosenberg 4) nicht hoch angeschlagen werden.

Um die Bedeutung der Galle für die Verdauung kennen zu lernen, hat man sie durch Anlegen von Gallenfisteln nach aussen abgeleitet (SCHWANN, BLONDLOT, BIDDER und SCHMIDT 5) u. a.). Als Folgen eines solchen Eingriffes hat man regelmässig bei fetthaltiger Nahrung eine mangelhafte Resorption des Fettes und eine von dem grösseren Fettgehalte der Exkremente bedingte, hellgraue oder blasse Farbe der letzteren beobachtet. Inwieweit sonstige Abweichungen von dem Normalen nach der Gallenfisteloperation auftreten oder nicht, hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Füttert man

<sup>1)</sup> HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; ZIMNITZKI, ebenda 39 (Literatur).

<sup>2)</sup> SCHMITZ, ebenda 17, S. 401, wo man auch ältere Literaturangaben findet, und 19. Vergl, auch Salkowski, Zentralbl, f. d. med. Wiss. 1893, S. 467 und Seelig, Virchows Arch. 146 (Literaturangaben).

<sup>3)</sup> MALY u. EMICH, Monatshefte f. Chem. 4; LINDBERGER, Fussnote 1, S. 394.

<sup>4)</sup> VOIT, Beitr. zur Biologie, Jubiläumsschrift, Stuttgart (Cotta) 1882; RÖHMANN, PFLUGERS Arch. 29; HIESCRIER II. TERRAY, MALYS Jahresber. 26; LANDAUER, Math. u. Naturw. Ber. aus Ungarn 15; ROSENBERG, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

<sup>5)</sup> SCHWANN, MCLLERS Arch. f. Apat. u. Physiol. 1844; BLONDLOT, git, nach BIDDER u. SCHMIDT, Verdauungssüfte etc., S. 98,

die Tiere mit Fleisch und Fett, so muss man gewöhnlich nach der Operation die Menge des Futters bedeutend vermehren, weil die Tiere sonst stark abmagern und sogar unter den Symptomen des Verhungerns zugrunde geben. In diesem Verhalten Falle werden auch die Exkremente regelmässig aashaft stinkend, was man früher fisteltiere. als einen Beweis für die fäulnishemmende Wirkung der Galle angeführt hat, Die Abmagerung und das gesteigerte Nahrungsbedürfnis rühren selbstverständlich von der mangelhaften Resorption des Fettes her, dessen hoher Verbrennungswert hierbei wegfällt und durch Aufnahme von grösseren Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden muss. Vermehrt man die Menge des Eiweisses und des Fettes, so muss das letztere, welches ja nur sehr unvollständig resorbiert werden kann, in dem Darme sich anhäufen. Dieses Anhäufen des Fettes im Darme soll seinerseits die Einwirkung der Verdauungssäfte auf das Eiweiss erschweren und dieses letztere fällt nun in grösserer Menge als sonst der Fäulnis anheim. Hierdurch erklärt man das Auftreten von stinkenden Fäzes, welche ihre blasse Farbe eigentlich nicht dem Mangel an Gallenfarbstoffen, sondern dem Reichtume an Fett zu verdanken haben sollen (RÖHMANN, VOIT). Füttert Gallenfistelman dagegen die Tiere mit Fleisch und Kohlehydraten, so können sie sich ganz normal verhalten und das Ableiten der Galle hat keine gesteigerte Fäulnis zur Folge. Die Kohlehydrate können nämlich ungehindert in so grossen Mengen resorbiert werden, dass sie das Fett der Nahrung ersetzen, und dies ist der Grund, warum die Tiere bei einer solchen Diät nicht abmagern. Da nun ferner bei dieser Nahrung die Fäulnis im Darme trotz der Abwesenheit der Galle nicht stärker als unter normalen Verhältnissen ist, sieht man hierin einen Beweis dafür, dass die Galle im Darme keine fäulnishemmende Wirkung ausübt,

Gegen diese Schlussfolgerung könnte man einwenden, dass die Kohlehydrate an und für sich fäulnishemmend wirken und folglich sozusagen die fäulnishemmende Wirkung der Galle übernehmen könnten. Da es aber auch Fälle gibt, in welchen beim Gallenfistelhunde die Darmfäulnis bei ausschliesslicher Fleischnahrung nicht gesteigert wurde 1), so steht es also fest, dass die Abwesenheit von Galle im Darme selbst bei fast kohlehydratfreier Nahrung nicht immer eine gesteigerte Fäulnis zur Folge hat.

Die Frage, wie die Fäulnisvorgänge im Darme unter physiologischen Verhältnissen innerhalb gebührender Grenzen gehalten werden, ist also nicht sicher zu beantworten. Dass in den oberen Teilen der Gedärme eine sauere Reaktion und in den unteren die Resorption von Wasser dabei von Belang sein können, ist wohl kaum zu bezweifeln.

Darmfäulnia.

Dass eine saure Reaktion in dem Darme einen wesentlich hemmenden Einfluss auf die Fäulnisvorgänge ausübt, geht aus den zwischen dem Säuregrade des Magensaftes und der Darmfäulnis bestehenden Beziehungen hervor, Nachdem nämlich durch die Untersuchungen und Beobachtungen von Kast, STADELMANN, WASBUTZKI, BIERNACKI und MESTER das Auftreten einer ge-

<sup>1)</sup> Vergl. HIRSCHLER u. TERRAY 1. c.

Saure und Darmfäulnis

steigerten Darmfäulnis bei verringertem Salzsäuregehalt des Magensaftes oder bei Mangel an Salzsäure festgestellt worden war, hat ferner SCHMITZ 1) gezeigt, dass die beim Menschen durch Salzsäureeinnahme erzeugte Hyperazidität des Magensaftes umgekehrt die Darmfäulnis einschränken kann. Die Frage ist nur, ob die Reaktion im Dünndarme immer sauer und zwar so stark sauer ist, dass die Fäulnis hierdurch verhindert werden kann. In dieser Hinsicht ist erstens daran zu erinnern, dass der Darminhalt jedenfalls nicht von Salzsäure, sondern höchstens von organischen Säuren, sauren Salzen und freier Kohlensäure sauer ist. Es liegen über die Reaktion des Darminhaltes mehrere, einander zum Teil widersprechende Angaben von Moore und Rockwood, Moore und Bergin, Matthes und Marquardsen, J. Munk, Nencki und Zalesky, Hemmeter 2) vor. Aus diesen Angaben kann man den Schluss ziehen, dass die Reaktion nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei derselben Art unter verschiedenen Bedingungen wechseln kann. Dass die Reaktion in vielen Fällen durch die Gegenwart von organischen Säuren sauer sein kann, ist nicht zu leugnen. Die Prüfung mit verschiedenen Indikatoren hat aber gezeigt, dass sie bisweilen in den oberen und noch öfter in den unteren Teilen nur durch saure Salze, wie NaHCO4, und freie CO2 sauer ist, und endlich, dass bei einigen Tieren der Darminhalt überall im Darme alkalisch sein kann. Wie unter solchen Verhältnissen die Fäulnis trotzdem ausbleibt, ist vorläufig nicht ganz klar. Höchst wahrscheinlich ist die Bakterienflora im Darme von grosser Bedeutung, und es ist wohl möglich, dass es, wie BIENSTOCK hervorgehoben hat, hier um antagonistische Bakterienwirkungen sich handelt und dass die fäulnishemmenden Kohlehydrate, namentlich der Milchzucker, einen günstigen Nährboden für solche Bakterien bilden, welche die Fäulniserreger töten oder deren Entwickelung hemmen. Es könnten auch vielleicht nach den Erfahrungen von Conradi und Kurpju-WEIT 3) die von den obligaten Darmbakterien produzierten Autotoxine infolge ihrer antiseptischen Wirkungen die Fäulnisprozesse im Darme auf das normale Mass einschränken.

Reaktion des Darminhaltes

Die Exkremente. Es ist einleuchtend, dass der Rückstand, welcher nach beendeter Verdauung und Resorption im Darme zurückbleibt, je nach der Art und Menge der Nahrung qualitativ und quantitativ ein verschiedener sein muss. Während die Menge der Exkremente beim Menschen bei gemischter Kost gewöhnlich 120—150 g, mit 30—37 g festen Stoffen, pro 24 Stunden beträgt, war nach Vorr<sup>4</sup>) dagegen bei einem Vegetarier ihre Menge 333 g mit 75 g festen Stoffen. Bei einseitiger Fleischnahrung sind die Exkremente spärlich,

Menge und Aussehen der Exkremente.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, wo man auch die einschlägige Literatur findet.

B) MOORE U. ROCKWOOD, Journ. of Physiol. 21; MOORE U. BERGIN, Amer. Journ. of Physiol. 3; MATTHES U. MARQUARDSEN, MALYS Jahresber. 28; MUNK, Zentralbl. f. Physiol. 16; NENCKI U. ZALESKI, Zeitscht. f. physiol. Chem. 27; HEMMETER, PFLCGERS Arch. 81.

BIENSTOCK, Arch. f. Hygiene 39; CONRADI u. KURPJUWEIT, Münch. med. Wochenschrift 1905.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 25, S. 264.

pechähnlich, fast schwarz gefärbt. Ein ähnliches Aussehen haben die spärlichen Exkremente beim Hungern. Eine reichliche Menge von gröberem Brot liefert eine reichliche Menge hellgefärbter Exkremente. In diesem Falle sind die Exkremente auch regelmässig ärmer an Stickstoff als nach einer an Eiweiss reichen, leicht aufschliessbaren Kost. Die Individualität spielt jedoch eine grosse Rolle bei der Ausnützung der Nahrung und der Kotbildung (Schierbeck) 1). Bei E einem grösseren Fettgehalte nehmen die Exkremente ein helleres, tonfarbiges Aussehen an. Zu der normalen Farbe der Fäzes scheinen die Zersetzungsprodukte der Gallenfarbstoffe nicht besonders stark beizutragen.

Die Bestandteile der Exkremente können verschiedener Art sein. Es kommen also in den Exkrementen verdauliche oder resorbierbare Bestandteile der Nahrung, wie Muskelfasern, Bindegewebe, Kaseinklümpchen, Stärkekörner und Fett vor, welche während des Aufenthaltes im Darmkanale die zur vollständigen Verdauung oder Resorption nötige Zeit nicht gefunden haben. Es enthalten die Exkremente ausserdem unverdauliche Stoffe, wie Pflanzenreste, Keratinsubstanzen u. a.; ferner Formelemente, von der Schleimhaut und den E. Drüsen stammend; Bestandteile der verschiedenen Sekrete, wie Muzin, Cholsäure, Dyslysin, Cholesterin (Koprosterin), Purinbasen 2) und Enzyme; Mineralstoffe der Nahrung und der Sekrete und endlich Produkte der Fäulnis oder der Verdauung, wie Skatol, Indol, Purinbasen, flüchtige fette Säuren, Kalkund Magnesiaseifen. Bisweilen kommen auch Parasiten vor, und endlich enthalten die Exkremente in reichlicher Menge Mikroorganismen verschiedener Art-

Dass die Darmschleimhaut selbst durch ihr Sekret und die in reichlicher Menge abgestossenen Epithelzellen sehr wesentlich zur Bildung der Exkremente beiträgt, geht aus der zuerst von L. HERMANN gemachten, von anderen <sup>8</sup>) bestätigten Beobachtung hervor, dass in reingespülten, isolierten, vollständig ge-Eschlossenen Darmschlingen kotähnliche Massen sich ansammeln. Der menschliche Kot scheint übrigens nur zum geringeren Teil aus Nahrungsresten und grösstenteils oder, wie nach Fleisch- oder Milchnahrung, fast ausschliesslich aus Darmsekreten zu bestehen. Dementsprechend scheinen auch viele Nahrungsmittel eine grössere Menge Kot hauptsächlich dadurch zu erzeugen, dass sie eine reichlichere Sekretion hervorrufen <sup>4</sup>).

Die Reaktion der Exkremente ist sehr wechselnd, beim Menschen aber bei gemischter Kost regelmässig neutral oder schwach alkalisch. Die inneren

the state of the s

ķ

<sup>1)</sup> Arch. f. Hygiene 51.

<sup>2)</sup> Bezüglich der Purinstoffe in den Fäzes vergl. man Hall, Journ. of Path. und Bakteriol. 9; Schittenhelm, Arch. f. klin. Med. 81. Derselbe mit Ketger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

<sup>8)</sup> HERMANN, PFLÜGERS Arch. 46. Vergl. ferner EHRENTHAL, ebenda 48; BERENSTEIN, ebenda 58; KLECKI, Zentralbl. f. Physiol. 7, S. 736 und F. Voit, Zeitschr. f. Biologie 29; v. MORACZEWSKI. Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

<sup>4)</sup> Über die Beschaffenheit des Kotes nach verschiedener Nahrung vergl. man HAMMERL, KERMAUNER, MOELLER u. PRAUSNITZ in Zeitschr. f. Biologie 35 und PODA, MICKO, PRAUSNITZ u. MÜLLER, ebenda 39.

Exemente

Teile können allerdings sauer sein, während die an der Schleimhaut liegenden äusseren Schichten alkalisch reagieren. Bei Säuglingen soll die Reaktion bei Muttermilchnahrung regelmässig sauer sein. Der Geruch wird hauptsächlich von dem Skatol bedingt, welches zuerst von BRIEGER in Exkrementen gefunden wurde und nach ihnen seinen Namen erhalten hat. An dem Geruche haben auch Indol und andere Substanzen Teil. Die Farbe ist gewöhnlich heller oder dunkler braun und hängt vor allem von Menge und Natur der Nahrung ab. Medikamentose Stoffe können den Fäzes eine abnorme Farbe geben. Die Exuktion u kremente werden also von Wismutsalzen schwarz, von Rhabarber gelb und von tremente Kalomel grün. Diese letzgenannte Farbe erklärte man früher durch die Entstehung von ein wenig Schwefelquecksilber. Nunmehr erklärt man sie dagegen allgemein dadurch, dass das Kalomel die Darmfäulnis und die davon abhängige Zersetzung der Gallenfarbstoffe hemmt, so dass ein Teil des Gallenfarbstoffes als Biliverdin in die Fäzes übergeht. In den eigelben oder grüngelben Exkrementen der Säuglinge kann man Bilirubin nachweisen. Bei Erwachsenen dagegen scheint unter normalen Verhältnissen in den Exkrementen weder Bilirubin noch Biliverdin vorzukommen. Dagegen findet man das Sterkobilin (MASIUS und VANLAIR), welches mit dem Urobilin (JAFFÉ) identisch sein soll 1). In pathologischen Fällen kann auch bei Erwachsenen Bilirubin in den Fäzes vorkommen. Kristallisiert (als Hämatoidin) ist es in den Fäzes sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen beobachtet worden.

Bei Abwesenheit von Galle (sog. acholischen Darmentleerungen) haben die Exkremente, wie oben gesagt, eine von dem grossen Fettgehalte herrührende graue Farbe, welche jedoch auch wohl zum Teil von der Abwesenheit von holische Gallenfarbstoff herrühren dürfte. In diesen Fällen hat man auch in den Exsrungen. krementen eine reichliche Menge von Kristallen beobachtet, welche überwiegend aus Magnesiaseifen oder Natronseifen bestehen. Blutungen in den oberen Abschnitten des Verdauungkanales liefern, wenn sie nicht zu reichlich waren, von Hämatin schwarzbraune Exkremente.

Exkretin hat MARCET 2) einen in Menschenexkrementen vorkommenden kristallisierenden Stoff genannt, welcher jedoch nach HOPPE-SEYLER vielleicht nichts anderes als unreines Cholesterin (Koprosterin?) ist. Exkretolinsäure hat MARCET einen ölähnlichen Stoff von exkrementiellem Geruche genannt.

In Anbetracht der sehr wechselnden Zusammensetzung der Exkremente sind quantitative Analysen derselben von geringem Interesse und sie können deshalb hier beiseite gelassen werden 8).

Das Mekonium oder Kindspech ist eine dunkel braungrüne, pechähnliche, meistens sauer reagierende Masse ohne stärkeren Geruch. grüngefärbte Epithelzellen, Zelldetritus, zahlreiche Fettkörnchen und Cholesterin-

<sup>1)</sup> Vergl. Gallenfarbstoffe Kap. 8 und Urobilin Kap. 15.

<sup>2)</sup> Annal. de chim. et de phys. 59.

<sup>3)</sup> Hierüber, wie über die Fäzes unter abnormen Verhältnissen, ihre Untersuchung und die hierher gehörende Literatur vergl. man AD. SCHMIDT und J. STRASSBURGER, Die Fäzes des Menschen etc., Berlin 1901 u. 1902.

täfelchen. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen ist resp. 720-800 und 280-200 p. m. Unter den festen Stoffen hat man Muzin, Gallenfarbstoffe und Gallensäuren, Cholesterin, Fett, Seifen, Spuren von Enzymen, Kalzium- und Mekonium. Magnesiumphosphat gefunden. Zucker und Milchsäure, lösliche Eiweissstoffe und Peptone wie auch Leuzin und Tyrosin und die sonst im Darme vorkommenden Fäulnisprodukte sollen darin fehlen. Das Mekonium kann unzersetzte Taurocholsäure, Bilirubin und Biliverdin enthalten, enthält aber kein Sterkobilin, was als ein Beweis für das Nichtvorhandensein von Fäulnisprozessen in dem Verdauungskanale des Fötus betrachtet wird.

In gerichtlich-chemischen Fällen handelt es sich bisweilen darum, zu entscheiden, ob Flecken auf Leinwand oder anderem Stoff von Mekonium herrühren oder nicht. Für einen solchen Fall hat man folgende Anhaltspunkte. Die von Mekonium herrührenden Flecken haben eine braungrüne Farbe und lösen sich leicht von dem Stoffe ab, welchen sie auf Grund der zähen Beschaffenheit des Mekoniums kaum durchnässen. Mit Wasser angefeuchtet, entwickeln sie keinen besonderen Geruch, beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure Nachweis riechen sie dagegen etwas fäkal. Mit Wasser geben sie eine schleimige, grünlich gelbe Flüssigkeit mit braunen Flöckchen. Die Lösung gibt mit überschüssiger Essigsäure eine unlösliche Fällung von Muzin; beim Sieden gerinnt sie aber nicht. Der filtrierte, wässerige Auszug gibt die GMELINsche, aber noch besser die HUPPERTsche Reaktion auf Gallenfarbstoffe. Die mit überschüssiger Kalkmilch gefällte Flüssigkeit gibt ein fast entfärbtes Filtrat, welches nach der Konzentration eine recht schöne PETTENKOFER sche Reaktion geben kann.

Mekoniums.

Der Darminhalt unter abnormen Verhältnissen muss immer Gegenstand nicht nur einer chemischen Analyse, sondern auch einer Inspektion und einer mikroskopischen oder bakteriologischen Untersuchung werden. Aus diesem Grunde kann auch die Frage von der Beschaffenheit des Darminhaltes bei den verschiedenen Krankheiten hier nicht des näheren abgehandelt werden 1).

## Anhang. Darmkonkremente.

Im Darme des Menschen oder der Fleischfresser kommen Konkremente weniger oft vor; bei den Planzenfressern dagegen sind sie gewöhnlicher. Fremde Stoffe oder unverdaute Reste der Nahrung können, wenn sie aus irgend einer Ursache im Darme längere Zeit zurückbleiben, mit Salzen, besonders mit Ammoniummagnesiumphosphat oder Magnesiumphosphat sich inkustrieren, und diese Salze stellen in der Tat auch oft den eigentlichen Hauptbestandteil der Konkremente dar. Beim Menschen kommen bisweilen rundliche oder ovale, gelbe, gelbgraue oder braungraue Konkremente von wechselnder Grösse vor, welche aus konzentrischen Schichten bestehen und welche hauptsächlich Ammoniummagnesiumphosphat und Kalziumphosphat nebst ein wenig Fett oder Pigment enthalten. Der Kern ist gewöhnlich ein fremder Körper, z. B. Kerne von Steinobst, ein Knochenfragment oder ähnliches. In den Gegenden, in welchen Brot aus Haferkleie ein wichtiges Nahrungsmittel ist, findet man nicht selten im Dickdarm des Menschen Ballen, die den sog. Haarballen ähnlich sind (vergl. unten). Solche Konkremente enthalten Kalzium- und Magnesiumphosph

Darmkon-Menschen.

<sup>1)</sup> Vergl. Fussnote 3, S. 410,

(gegen 70 p. c.), Haferkleie (15—18 p. c.), Seifen und Fett (etwa 10 p. c.). Konkremente, welche sehr viel (gegen 74 p. c.) Fett enthalten, kommen selten vor und ebenso sind Konkremente, die aus mit Phosphaten inkrustierten Fibringerinnseln, Sehnen oder Fleischstückehen bestehen, weniger gewöhnlich.

)armkontremente si Tieren.

Bei Tieren, besonders bei mit Kleie gefütterten Pferden, kommen Darmkonkremente öfter vor. Diese Konkremente, welche eine sehr bedeutende Grösse erreichen können, sind sehr hart und schwer (bis zu 8 Kilo) und bestehen zum grössten Teil aus konzentrischen Schichten von Ammoniummagnesiumphosphat. Eine andere Art von Konkrementen, welche bei Pferden und Rindern vorkommen, besteht aus graugefärbten, oft sehr grossen aber verhältnismässig leichten Steinen, welche Pflanzenreste und Erdphosphate enthalten. Eine dritte Art von Darmsteinen sind endlich die bisweilen mehr zylindrischen, bisweilen sphärischen, glatten, glänzenden, an der Oberfläche braungefärbten, von zusammengefilzten Haaren und Pflanzenfasern bestehenden Haarballen. Zu dieser Gruppe gehören auch die sogenannten "A e g a g r o p i l a e", welche angeblich von Antilope rupicapra stammen sollen, am öftesten aber wohl nichts anderes als Haarballen von Rindern sein dürften.

Zu den Darmkonkrementen gehören endlich auch die sogenannten orientalischen Bezoarsteine, welche wahrscheinlich aus dem Darmkanale von Capra Aegagrus und Antilope Dorcas stammen. Die Bezoarsteine können zweierlei Art sein. Die einen sind olivengrün, schwach glänzend mit konzentrischen Schichten. Beim Erhitzen schmelzen sie unter Entwickelung von aromatischen Dämpfen. Sie enthalten als Hauptbestandteil eine der Cholsäure verwandte Säure, die Lithofellinsäure, C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>, und daneben auch eine andere Gallensäure, die Lithobilinsäure. Die anderen dagegen sind fast schwarzbraun oder schwarzgrün, stark glänzend mit konzentrischen Schichten und schmelzen beim Erhitzen nicht. Sie enthalten als Hauptbestandteil die Ellagsäure, ein Derivat der Gallussäure von der Formel C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>O<sub>8</sub>, welches nach Graebe 1) das Dilakton der Hexaoxybiphenyldikarbonsäure ist und mit einer Lösung von Eisenchlorid in Alkohol eine tiefblaue Farbe gibt. Diese letztgenannten Bezoarsteine stammen allem Anscheine nach von der Nahrung der Tiere her.

Bezoarsteine.

Ambra

Die Ambra ist nach der allgemeinen Ansicht ein Darmkonkrement des Pottwales. Ihr Hauptbestandteil ist das Ambrain, welches eine stickstofffreie, dem Cholesterin vielleicht verwandte Substanz ist. Das Ambrain ist unlöslich in Wasser und wird von siedender Alkalilauge nicht verändert. In Alkohol, Äther und Ölen löst es sich.

## VI. Die Resorption.

Die Aufgabe der Verdauung bestand zum Teil darin, die für den Organismus wertvollen Bestandteile der Nahrung von den wertlosen zu trennen und jene zu lösen oder überhaupt derart umzuwandeln, dass sie den Aufsaugungsvorgängen zugänglich werden. Bei einer Besprechung der Resorptionsvorgänge

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 86.

handelt es sich also hauptsächlich teils um die Form, in welcher die verschiedenen Nährstoffe zur Aufsaugung gelangen, teils um die Wege, welche die zu resorbierenden Stoffe einschlagen, und endlich um die Kräfte, welche bei diesen Prozessen wirksam sind.

Bevor man zur Beantwortung der Frage von der Form, in welcher das Eiweiss aus dem Darmkanale resorbiert wird, übergeht, ist es von Interesse zu erfahren, ob der Tierkörper vielleicht auch solches Eiweiss verwerten kann, welches intravenös, subkutan oder in eine Körperhöhle, also mit Umgehung des Darmkanales oder, wie OPPENHEIMER es nennt, parenteral eingeführt wird.

Seit den ersten hierüber ausgeführten Untersuchungen von Zuntz und v. Mering haben mehrere Forscher wie Neumeister, Friedenthal und LEWANDOWSKY, MUNK und LEWANDOWSKY, OPPENHEIMER, MENDEL und Rock-Assimilawood 1) u. a. ganz unzweifelhaft gezeigt, dass der Tierkörper verschiedene, paren-tien parenteral eingeführte Eiweisskörper mehr oder weniger reichlich verwerten kann, führten Eiweisses. wenn auch verschiedene Tierarten in dieser Hinsicht Unterschiede zeigen. Wo und in welcher Weise das artfremde Eiweiss hierbei verändert und assimiliert wird, ist jedoch noch unbekannt.

teral

Wenn aber der Tierkörper parenteral eingeführtes Eiweiss assimilieren kann, so frägt es sich demnächst, ob er auch aus dem Darmkanale nicht verdautes Eiweiss aufzunehmen und zu verwerten imstande ist. In dieser Hinsicht haben die Untersuchungen einer grossen Anzahl von Forschern wie BRÜCKE, BAUER und VOIT, EICHHORST, CZERNY und LATSCHENBERGER, VOIT und FRIED-LÄNDER 2) gezeigt, dass auch nicht vorher peptonisiertes Eiweiss aus dem Darme aufgesaugt werden kann. In den Versuchen der letztgenannten zwei Forscher Resorption wurde zwar weder das Kasein (als Milch) noch salzsaures Myosin oder Azidalbuminat (in saurer Lösung) aufgesaugt. Dagegen wurden von Eiereiweiss und Serumalbumin etwa 21 und von Alkalialbuminat (in Alkali gelöst) 69 p. c. resorbiert. Mendel und Rockwood konnten dagegen bei Versuchen mit Kasein und Edestin in lebenden Darmschlingen bei möglichst vollständig ausgeschlossener Verdauung nur eine äusserst geringe Resorption konstatieren, während die entsprechenden Albumosen reichlich resorbiert wurden.

dautem

Inwieweit die Eiweissstoffe in derartigen Versuchen wirklich unverändert oder z. T. denaturiert aufgenommen werden, ist schwer zu entscheiden. Für eine unter Umständen stattfindende Resorption von unverdautem Eiweiss spricht die wiederholt nach Einführung von grossen Eiweissmengen in den Darmkanal

<sup>1)</sup> ZUNTZ n. v. MERING, PULLGERS Arch. 82; NEUMEISTER, Verh d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889 und Zeitschr. f. Riologie 27; FRIEDENTHAL n. LEWANDOWSKY Arch. f. (Annt. u.) Physiol. 1899; MUNK u. LEWANDOWSKY, chenda 1899, Suppl.; OPPEN-HEIMER, HOFMEISTERS Beiträge 4; MENDEL u. ROCKWOOD, Amer. Journ. of Physiol. 12.

<sup>2)</sup> BRUCKE, Wien. Sitzungsber. 59; BAUER u. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 5; EICHHORST, PFLCGERS Arch, 4; CZERNY U. LATSCHENBERGER, VIRCHOWS Arch, 59; VOIT U. FRIEDLÄNDER, Zeitschr. f. Biologie 33,

beobachtete "alimentäre Albuminurie".

sonst auch die "biologische Methode", die Präzipitinreaktion, zur Hülfe ge-

Zur Entscheidung dieser Frage hat man

nommen und mittelst dieser Methode glaubten Ascoli und Vigno 1) den Übergang von nicht denaturiertem Eiweiss in Blut und Lymphe nachweisen zu Auf Grund der vielen, über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen dürfte man wohl nunmehr behaupten können, dass zwar unter gewissen Umständen, wie bei Überschwemmung des Darmkanales mit Eiweiss, bei grösserer Permeabilität der Darmwand, wie bei neugeborenen und saugenden Tieren, und bei mangelhafter Denaturierung durch Magensaft ein Übertritt von nicht denaturiertem Eiweiss in die Blutgefässe geschehen kann, dass aber unter normalen Verhältnissen dies nicht, jedenfalls nicht in nennenswertem Grade der Fall ist. Als Regel geht unzweifelhaft der Resorption des Eiweisses eine Denaturierung desselben voran, und die nächste Frage ist also die, ob das Eiweiss überwiegend

Resorption von nicht denaturiertem Eiweiss

Diese Frage ist es gegenwärtig nicht möglich zu beantworten. bei Untersuchungen des Magen- und Darminhaltes sowohl Albumosen und Peptone wie abiurete Atomkomplexe und Aminosäuren gefunden. Die Resultate der hierüber angeführten Untersuchungen von Schmidt-Mülheim, Ellenberger und Hofmeister, Ewald und Gumlich, Zunz, Reach, Kutscher und Seeprodukte im MANN, ABDERHALDEN, GLAESSNER 2) u. a. haben nämlich, wie zu erwarten war, widersprechende und wechselnde Resultate ergeben; und da die Aufsaugung der Verdauung mehr oder weniger parallel geht, können die im Darmkanale gefundenen Mengen der verschiedenen Produkte keine sicheren Aufschlüsse über die gebildeten Mengen geben.

als Albumosen, bezw. Peptone oder als einfachere Atomkomplexe resorbiert wird.

Ver-Darme.

> Sowohl Albumosen wie Peptone sind indessen wiederholt im Magen und in den Gedärmen gefunden worden, und man hat deshalb auch seit lange sich gefragt, auf welchem Wege diese Stoffe resorbiert und den Geweben zugeführt werden. Der gewöhnlichen Ansicht gemäss sollen sie nicht durch die Lymphgefässe, sondern durch die Darmkapillaren ins Blut gelangen, und diese Ansicht fusst wesentlich auf den folgenden zwei Verhältnissen. Bei vollkommener Absperrung des Chylus von der Blutbahn wird die Eiweissresorption aus dem Darme nicht beeinträchtigt (LUDWIG und SCHMIDT-MÜLHEIM), und nach einer eiweissreichen Mahlzeit wird der Eiweissgehalt des Chylus (beim Menschen) nicht merkbar gesteigert (Munk und Rosenstein). Es haben allerdings Ascher und BARBÉRA<sup>8</sup>) über einen Versuch an einem Hunde berichtet, in welchem nach

Resorptionswege des Ei-Weisses

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 39.

<sup>2)</sup> SCHMIDT-MÜLHEIM, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879; ELLENBERGER u. HOFMEISTER, ebenda 1890; EWALD u. GUMLICH, Berlin. klin. Wochenschr. 1890; E. ZUNZ, HOFMEISTERS Beiträge 8; REACH, ebenda 4; ZUNZ, Annal. de la soc. roy. d. scienc. de Bruxelles 18 KUTSCHER u. SEEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34 u. 35; ABDERHALDEN, ebenda 44; GLAESSNER, Zeitschr. f. klin. Med. 52.

<sup>3)</sup> SCHMIDT-MÜLHEIM, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; MUNK u. ROSENSTEIN, VIRCHOWS Arch. 123; ASCHER U. BARBÉRA, Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 403; MUNK, ebenda S. 585. Vergl. auch MENDEL, Amer. Journ. of Physiol. 2.

reichlicher Eiweissaufnahme der Eiweissgehalt der Lymphe ein wenig stieg. Dieser Versuch widerlegt aber, wie Munk gezeigt hat, nicht die Ansicht, dass die Blutgefässe fast die ausschliesslichen Abzugswege des Eiweisses aus der Darmhöhle darstellen.

Nach einer eiweissreichen Mahlzeit findet man indessen regelmässig Albumosen (oder Peptone) weder im Blute noch im Chylus. Ebensowenig findet man sie im Harne, und die Abwesenheit dieser Stoffe im Blute nach der Verdauung lässt sich also nicht durch die Annahme erklären, dass sie, wie die subkutan injizierten oder direkt in das Blut eingeführten Albumosen (Peptone). Resorn rasch durch die Nieren eliminiert worden sind (PLósz und Gyergyai, Hof-Album MEISTER, SCHMIDT-MÜLHEIM<sup>1</sup>). Man könnte nun daran denken, dass die bei der Verdauung gebildeten Albumosen (Peptone) in der Leber zurückgehalten werden und dass hierin der Grund liege, warum man sie in dem Blute nicht Auch diese Erklärung scheint indessen unhaltbar zu sein. NEUMEISTER hat das Pfortaderblut eines Kaninchens, in dessen Magen reichliche Mengen von Albumosen und Peptonen eingeführt worden, untersucht, ohne Spuren der fraglichen Stoffe darin zu finden.

Andererseits hat er auch gezeigt, dass wenn man der Leber eines Hundes mit dem Pfortaderblute Pepton (Amphopepton) zuführt, dieses von der Leber nicht zurückgehalten wird. Zu ähnlichen Resultaten hinsichtlich der Bedeutung der Leber ist auch Shore gelangt und er fand ferner, dass auch die Milz nicht das Pepton umzuwandeln vermag. Das Pepton scheint also als solches weder Resort in die Blut- noch in die Chylusgefässe überzugehen, und diese Anschauung desPer steht auch mit der folgenden Beobachtung von Ludwig und Salvioli im Ein-Die genannten Forscher brachten nämlich in eine doppelt abgebundene, herausgeschnittene Dünndarmschlinge, welche mittelst Durchleitens von defibriniertem Blute am Leben erhalten wurde, eine Peptonlösung hinein und beobachteten dann, dass das Pepton zwar aus der Darmschlinge verschwand, dass aber in dem durchgeleiteten Blute kein Pepton sich vorfand. CATHCART und LEATHES<sup>2</sup>) geben allerdings auf Grund eigener Nachprüfung den Beobachtungen von Salvioli eine andere Deutung, indem sie nämlich annehmen, dass das Verschwinden des Peptons aus der Darmschlinge auf einer Hydrolyse desselben Auf der anderen Seite fanden sie aber auch, dass kein Pepton von dem durchgeleiteten Blute aufgenommen wurde.

Zu dieser, der gang und gäbe Ansicht entsprechenden Darstellung ist jedoch zu bemerken, dass nach den Befunden von Embden und Knoop und Langstein Albumosen im Blutserum vorkommen können, und dass ferner nach Nolf 8)

E

<sup>1)</sup> PLÓSZ u. GYERGYAI, PFLÜGERS Arch. 10; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5; SCHMIDT-MÜLHEIM, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880.

<sup>2)</sup> NEUMEISTER, Sitzungsber d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889 und Zeitschr. f. Biologie 24; SHORE, Journ. of Physiol. 11; SALVIOLI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, Supplbd.; CATHCART u. LEATHES, Journ. of Physiol, 83.

<sup>8)</sup> Vergl. Kap. 6, Fussnote 2, S. 183.

nach reichlicher Resorption von Albumosen aus dem Darme eine kleine Menge davon in das Blut übergeht. Ein solches Vorkommen von Albumosen im Blute steht jedoch nicht in Widerspruch zu der Annahme, dass die Hauptmengen der Albumosen (und Peptone) nicht als solche aus dem Darme in das Blut übergehen.

Viele Beobachtungen sprechen also dafür, dass die Albumosen (und Peptone) schon im Darme oder in der Darmwand in irgend einer Weise umgewandelt werden, und in erster Linie hat man hierbei an eine Rückwandlung der Albumosen in Eiweiss gedacht.

legenera tion des liweisses.

Einige Forscher, v. Ott, Nadine Popoff und Julia Brink 1) sind der Ansicht, dass die Albumosen und Peptone noch vor ihrem Eintritt in die Wand des Verdauungskanales in Serumalbumin umgewandelt werden. wandlung soll sowohl durch die Vermittelung der Epithelzellen wie auch durch die Lebenstätigkeit eines Pilzes, den JULIA BRINK Micrococcus restituens genannt hat, zustande kommen. Für diese Ansicht sind indessen keine bindenden Beweise beigebracht worden.

Besser begründet ist die Ansicht, dass die Umwandlung der Albumosen und Peptone erst nach deren Aufnahme in die Schleimhaut geschieht. spricht die Beobachtung von HOFMEISTER<sup>2</sup>), dass die Magen- und die Darmwand tesorption die einzigen Körperteile sind, in welchen Albumosen (Peptone) während der Verdauung konstant vorkommen, und dass ferner Albumose (Pepton) bei Körpertemperatur in der ausgeschnittenen, anscheinend noch lebenden Schleimhaut des Magens nach einiger Zeit verschwindet.

ildung zu Riweiss.

sPeptons.

Dieses Verschwinden der Albumosen ist von HOFMEISTER als eine Umwandlung in gewöhnliches Eiweiss gedeutet worden. Für eine solche Umwandlung der Albumosen in der Magen schleimhaut hat GLAESSNER b) neue experimentelle Gründe anzuführen versucht, während die HOFMEISTERSche Schule (EMBDEN und KNOOP) eine Regeneration von Peptonen zu koagulablem Eiweiss in der (überlebenden) Darmschleimhaut als unbewiesen betrachten.

Nach Hofmeister sollen bei der Umwandlung der Albumosen und Peptone die Leukozyten, welche während der Verdauung vermehrt werden, eine wichtige Rolle spielen. Sie können nämlich einerseits die Albumosen (das Pepton) aufnehmen und das Transportmittel derselben im Blute sein, und andererseits können sie durch ihr Wachstum, ihre Neubildung und Vermehrung nd Pepton in inniger Beziehung zu der Umwandlung und Assimilation dieser Stoffe stehen. HEIDENHAIN, welcher gleichfalls eine Umwandlung des Peptons in der Schleimhaut als sichergestellt betrachtete, wollte dagegen, hauptsächlich auf Grund einer vergleichenden Schätzung der Menge des resorbierten Peptons und der Leukozyten, den letzteren keine besonders grosse Bedeutung für die Resorption des

<sup>1)</sup> v. Ott, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883; POPOFF, Zeitschr. f. Biologie 25; BRINCK, ebenda S. 453.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 6 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 19, 20, 22.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 1.

Peptons beimessen. Er fand es am wahrscheinlichsten, dass die Rückverwandlung des Peptons in Eiweiss wenigstens zum Teil schon in der Epithelschicht stattfindet, eine Anschauung, welche SHORE 1) durch seine Untersuchungen weiter zu erhärten versucht hat.

Infolge der Entdeckung des Erepsins durch Cohnheim ist indessen die Lehre von der Resorption des Eiweisses in ein neues Stadium getreten. neigt nämlich immermehr zu der Ansicht, dass die Albumosen und Peptone im Redeutung des Krepstin. Darme, bezw. in der Darmschleimhaut, in einfachere, die Biuretreaktion nicht und Trypeine. mehr gebende Stoffe gespalten werden, aus denen dann das Eiweiss regeneriert Ob man hierbei als das wirksamste Agenz das Erepsin oder das Trypsin betrachtet, scheint nur in zweiter Linie von Bedeutung zu sein, wenn beide Enzyme, wie man allgemein annimmt, auf die Albumosen und Peptone ähnlich spaltend wirken.

Da, nach den Untersuchungen der HOFMEISTERschen Schule über die Pepsinverdauung und von Fischer und Abderhalden über die Trypsinverdauung (vergl. Kap. 2) ein Verschwinden der Biuretreaktion nicht mit einer vollständigen Spaltung des Eiweisses in Aminosauren gleichbedeutend ist, indem nämlich Peptoide oder Polypeptide auftreten, ist es augenblicklich nicht möglich zu sagen, bis zu welchem Grade das Eiweiss im Darme zerfällt und in welchem Umfange Aminosäuren und mehr komplizierte abiurete Atomkomplexe entstehen. lässt sich, trotz besonderer zu dem Ende ausgeführten Fütterungsversuche mit Sicherheit sagen, in wie weit eine Regeneration des Eiweisses aus solchen abiureten Peptiden oder aus Aminosäuren möglich ist.

Die Möglichkeit, Tiere mit abiureten Verdauungsprodukten einige Zeit in Stickstoffgleichgewicht zu halten, ist zuerst von Loewi dargetan worden. konnte nämlich Hunde, die mit abiureten Verdauungsgemischen von Pankreasgewebe verfüttert wurden, durch mehr als einen Monat im Stickstoffgleichgewicht HENDERSON und DEAN konnten ebenfalls in Versuchen an einer Hündin mit den abiureten Produkten der Säurespaltung von Fleisch wenigstens für einige Tage Stickstoffgleichgewicht beobachten, während Lessen dagegen bei Anwendung von mit Trypsin verdautem Fibrin die Tiere nicht ins Stickstoffgleichgewicht bringen konnte. Diesem negativen Resultate kann man jedoch nicht nur die positiven Ergebnisse der erstgenannten Forscher, sondern auch die mit abiur von Abderhalden und Rona wie von Henriques uud Hansen<sup>2</sup>) gegenüber- <sup>ten</sup> Verda ungsstellen, und es ist nicht zu bezweifeln, dass Mäuse, Ratten und Hunde wenigstens produkter einige Zeit ihren Stickstoffbedarf mit abiureten Verdauungsprodukten, zum grössten Teil aus Monoaminosäuren bestehend, decken können. Von besonderen Interesse ist es unzweifelhaft, dass sowohl in den Versuchen von Abderhalden und Rona wie in den von Henriques und Hansen die durch Pankreasverdauung

1

į.

<sup>1)</sup> Heidenhain, Pflügers Arch. 48; Shore l. c.

<sup>2)</sup> O. LOEWI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48; HENDERSON u. DEAN, Amer. Journ. of Physiol. 9; LESSER, Zeitschr. f. Biologie 45; ABDERHALDEN u. RONA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 44 u. 47; HENRIQUES u. HANSEN ebenda 48.

erhaltenen, abiureten Produkte des Kaseins die Tiere vor Stickstoffverlust schützen

konnten, während dies mit den durch Säurehydrolyse des Kaseins erhaltenen Produkten oder mit einem dem Kasein etwa entsprechenden Gemenge von Aminosäuren (ABDERHALDEN und RONA) nicht möglich war. Auffallend ist es nur, dass in den Versuchen von Henriques und Hansen die mit Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Produkte (Monoaminosäuren?) ebenfalls den Stickstoffverlust decken konnten. Bestimmte Schlüsse über die Fähigkeit des Tierkörpers, Ernährung aus abiureten Spaltungsprodukten Eiweiss durch Synthese zu regenerieren, lassen sich indessen aus den obenerwähnten Versuchen kaum ziehen. Ebenso wenig lässt sich sagen, ob und in welchem Umfange eine Synthese von Eiweiss aus den einfachen Abbauprodukten desselben schon in der Darmwand zustande kommt. Cathcart und Leathes fanden, dass, wenn aus Darmschlingen Pepton oder Endprodukte der Pankreasverdauung resorbiert wurden, der Gehalt des Blutes an mit Gerbsäure nicht fällbaren Stickstoffsubstanzen regelmässig etwas anstieg, was also eine Aufnahme in das Blut von solchen einfacheren Abbau-

mit abjuraten Produkten.

> Die Ausgiebigkeit der Eiweissresorption hängt wesentlich von der Art der eingeführten Nahrung ab, indem nämlich mit einigen Ausnahmen die Proteinsubstanzen aus animalischen Nahrungsmitteln vollständiger als aus den vegetabilischen resorbiert werden. Als Belege hierfür mögen folgende Beobachtungen angeführt werden. In seinen Versuchen über die Ausnutzung einiger Nahrungsmittel im Darmkanale des Menschen fand Rubner bei ausschliesslicher animalischer Kost bei Aufnahme von als Mittel 738-884 g gebratenem Fleisch oder 948 g Eier pro Tag einen Stickstoffverlust mit den Exkrementen, der nur 2,5-2,8 p. c. von dem gesamten, eingeführten Stickstoff betrug. Bei ausschliesslicher Milchnahrung war das Resultat etwas ungünstiger, indem nach Aufnahme von 4100 g Milch der Stickstoffverlust sogar auf 12 p. c. anstieg. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei vegetabilischer Nahrung, indem in den Versuchen von Meyer, Rubner, Hultgren und Landergren bei Ernährungsversuchen mit verschiedenen Arten von Roggenbrot der Verlust an Stickstoff durch die Fäzes 22-48 p. c. betrug. Zu ähnlichen Ergebnissen haben auch die Versuche mit einigen anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln wie auch die Untersuchungen von Schuster, T. Cramer, Meinert, Mori?) u. a. über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe bei gemischter Kost geführt. Mit Ausnahme von Reis, Weizenbrot und einigen sehr fein zerteilten vegetabilischen Nahrungsmitteln zeigt es sich, wie oben gesagt, im allgemeinen, dass der Stickstoffverlust durch die Exkremente mit einem reichlicheren Gehalte der Nahrung an vegetabilischen Nahrungsmitteln steigt.

Ausgiebigresorption.

produkten wahrscheinlich macht.

<sup>1) 1.</sup> c.

<sup>2)</sup> RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 15; MEYER, ebenda 7; HULTGREN u. LANDERGREN, Nord, med. Arch. 21; SCHUSTER bei VOIT: Untersuch. d. Kost etc., S. 142; CRAMER, Zeitschrift f. physiol, Chem. 6; MEINERT, Über Massenernährung, Berlin 1885; KELLNER u. MORI, Zeitschr. f. Biologie 25.

Der Grund hierzu ist ein vielfacher. Der oft recht grosse Gehalt der vegetabilischen Nahrungsmittel an Zellulose erschwert die Resorption des Ei-weisses. Der stärkere Reiz, den die vegetabilische Nahrung an sich und durch die bei den Gärungen im Darmkanale entstehenden organischen Säuren ausübt, regt eine stärkere peristaltische Bewegung an, durch welche der Darminhalt rascher als sonst durch den Darmkanal getrieben wird. Endlich kommt
noch als wichtiger Grund hierzu der Umstand, dass ein Teil der stickstoffhaltigen
pflanzlichen Proteinsubstanzen unverdaulich zu sein scheint.

Bei Besprechung der Funktion des Magens wurde hervorgehoben, dass nach Entfernung oder Ausschaltung dieses Organes eine hinreichend ausgiebige Verdauung und Resorption des Eiweisses noch bestehen kann, Es ist deshalb von Interesse, zu erfahren, wie die Verdauung und Resorption des Eiweisses nach der Ausrottung des zweiten und, wie man annimmt, wichtigsten eiweissverdauenden Organes, des Pankreas, sich verhält. In dieser Hinsicht liegen Beobachtungen an Tieren nach vollständiger oder partieller Exstirpation (MIN- Bedeutung KOWSKI und ABELMANN, SANDMEYER, V. HARLEY) wie nach Verödung der kreas für die Drüse (Rosenberg) und auch an Menschen bei Verschluss des Ductus pancrea-resorption. ticus (HARLEY, DEUCHER) 1) vor. In diesen verschiedenen Fällen hat man so verschiedene Zahlen für die Ausnutzung des Eiweisses - zwischen 80 p. c. bei angeblich vollständigem Ausschluss des Pankreassaftes beim Menschen (Deucher) und 18 p. c. nach Exstirpation der Drüse beim Hunde (HARLEY) gefunden dass man hieraus keine klare Vorstellung von dem Umfange und der Bedeutung der Trypsinverdauung im Darme gewinnen kann, Dies kann auch kein Wunder nehmen, denn man hat zu erwarten, dass in solchen Fällen die anderen Verdauungssäfte vikariierend eintreten und zwar in verschiedenem Grade in den verschiedenen Fällen. Zunz und MAYER2) haben auch gefunden, dass beim Hunde (Fleischverdauung) Unterbindung der Pankreasgänge durch vermehrte Absonderung von Pepsin und anderen proteolytischen Enzymen wesentlich kompensiert wird, und dass in diesem Falle der Abbau des Eiweisses im Magen weiter als beim normalen Tiere geht.

weiter als beim normalen Tiere geht.

Die Kohlehydrate werden, wie es scheint, hauptsächlich als Monosaccharide aufgesaugt. Die Glukose, Lävulose und Galaktose werden wohl als solche resorbiert. Die zwei Disaccharide, der Rohrzucker und die Maltose, erliegen dagegen in dem Darmkanale einer Inversion, durch welche Glukose und Lävulose gebildet werden. Der Milchzucker wird ebenfalls, wenigstens bei gewissen Tieren, zum Teil im Darme invertiert. Bei anderen erwachsenen Tieren wird er dagegen, wenn nicht durch Milchnahrung die Laktasebildung angeregt wird,

Kohle-

im Darme nicht oder nur in geringem Umfange invertiert (Vort und Lusk,

<sup>1)</sup> ABELMANN, Über die Ausnützung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirp. etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1890, zit. nach MALYS Jahresber. 20; SANDMEYER, Zeitschr. f. Biologie 31; ROSENRERG, PFLÜGERS Arch. 70; HARLEY, Journ. of Pathol. and Bakteriol. 1895; DEUCHER. Korrespond. Blatt f. Schweiz. Ärzte 28.

<sup>2)</sup> Mem. de l'Acad. roy. de médic. de Belg. 18.

WEINLAND, PORTIER, RÖHMANN und NAGANO) und er dürfte wohl folglich, insoferne als er nicht in Gärung übergeht oder, wie Röhmann und Nagano 1) lesorption annehmen, in unbekannter Weise in der Darmschleimhaut umgewandelt wird, hydrate bei diesen Tieren als solcher zur Resorption gelangen. Eine Resorption von bei diesen Tieren als solcher zur Resorption gelangen. Eine Resorption von nicht invertierten Kohlehydraten ist nämlich nicht ausgeschlossen, und nach den Beobachtungen von Otto und v. MERING 2) kann das Pfortaderblut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit neben Zucker auch dextrinähnliche Kohlehydrate enthalten. Ein Teil der Kohlehydrate fällt endlich im Darme einer Gärung anheim, durch welche Essigsäure, Milchsäure und andere Stoffe gebildet werden.

Die verschiedenen Zuckerarten werden mit verschiedener Schnelligkeit resorbiert, die Resorption ist aber im allgemeinen eine sehr rasche. Diese Resorption ist in den oberen Abschnitten des Darmes eine raschere als in den unteren (RÖHMANN, LANNOIS und LÉPINE, RÖHMANN und NAGANO) 3). Man Reservtion Disaccharide resorbiert werden, während über die Resorption der Disaccharide der Zucker arten. die Angaben etwas differieren (Hépon Angaben etwas ist ferner darüber ziemlich einig, dass die einfachen Zucker rascher als die und Nagano). Dass der Milchzucker langsamer als die zwei anderen Disaccharide resorbiert wird, scheint jedoch nicht zu bezweifeln sein. Nach den umfassenden Untersuchungen von RÖHMANN und NAGANO wird Rohrzucker rascher als Maltose resorbiert. Nach NAGANO<sup>4</sup>) werden die Pentosen langsamer als die Hexosen aufgesaugt.

Glykosurie

Beim Einführen von Stärke, selbst in bedeutend grossen Mengen, in den Darmkanal geht kein Zucker in den Harn über, was wohl daher rührt, dass in diesem Falle die Resorption und die Assimilation der langsamen Verzuckerung gleichen Schritt halten. Werden dagegen auf einmal grössere Zuckermengen eingenommen, so findet leicht eine Zuckerausscheidung durch den Harn statt. Allmentare und man bezeichnet diese Zuckerausscheidung als alimentare Glykosurie. In diesem Falle hält die Assimilation des Zuckers der Resorption desselben nicht gleichen Schritt, was daher rühren kann, dass die Leber und die übrigen Organe nicht die zur Fixierung oder Verwertung des Zuckers nötige Zeit finden. Zum Teil kann diese Glykosurie wohl auch daher rühren, dass bei Zufuhr von reichlichen Zuckermengen der Zucker bei der Resorption nicht allein den gewöhnlichen Weg durch die Blutgefässe zur Leber (vergl. unten) einschlägt. sondern auch zum Teil mit Umgehung der Leber durch die Lymphgefässe in die Blutbahn gelangt.

Diejenige Zuckermenge, bis zu welcher man die Aufnahme steigern muss. damit alimentare Glykosurie erfolge, gibt nach Hofmeister b) die Assimila-

<sup>1)</sup> VOIT u. LUSK, Zeitschr. f. Biologie 28; RÖHMANN u. NAGANO, PFLÜGERS Arch. 95, wo man die übrige Literatur findet.

<sup>2)</sup> OTTO, vergl. MALYS Jahresber. 17; v. MERING, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1877.

<sup>3)</sup> LANNOIS et LÉPINE, Arch. de Physiol. (3) I; RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 41, vergl. sonst Fussnote 1.

<sup>4)</sup> Bezüglich der Literatur über Resorption der Zuckerarten vergl, Fussnote 1.

<sup>5)</sup> Arch, f. exp. Path, u. Pharm. 25 u. 26.

tionsgrenze für denselben Zucker an. Diese Grenze ist für verschiedene Zuckerarten eine verschiedene; sie wechselt aber für einen und denselben Zucker nicht nur bei verschiedenen Tieren, sondern auch für verschiedene Individuen derselben Art wie auch für dasselbe Individuum unter verschiedenen Umständen. Im allgemeinen dürfte man indessen, trotz der widersprechenden An-tionsgr gaben verschiedener Forscher, sagen können, dass bezüglich der gewöhnlichsten Zuckerarten, Glukose, Lävulose, Rohrzucker, Maltose und Milchzucker, die Assimilationsgrenze am höchsten für Glukose und Lävulose und am tiefsten für den Milchzucker liegt. Dass bei einem überreichen Gehalt an Zuckerarten in dem Darminhalte die Disaccharide die zur vollständigen Invertierung nötige Zeit nicht finden können, ist à priori anzunehmen und ist von RÖHMANN und NAGANO direkt erwiesen worden. Dementsprechend kann es nicht auffallen, dass man in Fällen von alimentärer Glykosurie mehrmals auch Disaccharide im Harne gefunden hat 1).

Bezüglich der Wege, auf welchen die Zuckerarten in den Blutstrom hineingelangen, weiss man durch die Untersuchungen von Ludwig, v. Mering u. a., dass die Zuckerarten ebenso wie die wasserlöslichen Stoffe überhaupt gewöhnlichenfalls nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefässe übertreten, sondern tionew zum allergrössten Teil von dem Blute in den Kapillaren der Villi aufgenommen werden und auf diesem Wege in die Blutmasse hineingelangen. Diese an Tieren gewonnene Erfahrung ist auch für den Menschen durch die Beobachtungen von J. Munk und Rosenstein<sup>2</sup>) bestätigt worden.

Der Grund, warum der Zucker wie andere gelöste Stoffe nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefässe übergeht, ist nach HEIDENHAIN<sup>8</sup>) in den anatomischen Verhältnissen, in der Anordnung der Kapillaren dicht unter der Epithelschicht zu suchen. Gewöhnlichenfalls finden diese Kapillaren die zur Aufnahme des Wassers und der in ihm gelösten Stoffe nötige Zeit. Wenn aber auf einmal grössere Mengen von Flüssigkeit, z. B. von einer Zuckerlösung, in den Darm eingeführt werden, ist dies nicht mehr möglich und in diesem Falle geht auch ein Teil der gelösten Stoffe in die Chylusgefässe und den Ductus thoracicus über (GINSBERG und RÖHMANN) 4).

Die Einführung von grösseren Zuckermengen auf einmal in den Darmkanal kann leicht zu Störungen mit diarrhöischen Darmentleerungen führen. Wenn man aber die Kohlehydrate in der Form von Stärke einführt, so können Ausgieb sehr grosse Mengen davon ohne Störungen resorbiert werden und die Aufsaugung Resorpt kann eine sehr vollständige sein. So fand z. B. RUBNER folgendes. Bei Auf-

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der Literatur über den Übergang verschiedener Zuckerarten in den Harn kann auf den Aufsatz von C. VOIT über die Glykogenbildung in Zeitschr. f. Biologie, Bd. 28 und von F. Voit, Fussnote 2, S. 294 verwiesen werden. Vergl. auch BLUMENTHAL, Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten, Inaug.-Dissert. 1903, Strassburg.

<sup>2)</sup> v. MERING, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; MUNK u. ROSENSTEIN; VIRCHOWS

<sup>3)</sup> PFLÜGERS Arch. 48, Suppl.

<sup>4)</sup> GINSBERG, PELÜGERS Arch. 44; RÖHMANN, ebenda 41.

nahme von 508-670 g Kohlehydraten, als Weizenbrot, pro Tag betrug der nicht resorbierte Anteil derselben nur 0,8-2,6 p. c. Für Erbsen, in einer Menge von 357-588 g verzehrt, war der Verlust 3,6-7 p. c. und für Kartoffeln (718 g) 7,6 p. c. Constantinidi fand bei Aufnahme von 367-380 g Kohlehydrat, hauptsächlich als Kartoffeln, einen Verlust an Kohlehydraten von nur 0,4-0,7 p. c. In den Versuchen von Rubner wie von Hultgren und LANDERGREN 1) mit Roggenbrot war die Ausnutzung der Kohlehydrate weniger vollständig, indem nämlich der Verlust in einigen Fällen sogar auf 10,4-10,9 p. c. Aus den bisherigen Erfahrungen folgt aber jedenfalls, dass der Mensch ohne Schwierigkeit mehr als 500 g Kohlehydrate pro Tag resorbieren kann.

Resorption der Kohle-hydrate.

Für die Verdauung und Resorption der Amylaceen betrachtet man allgemein das Pankreas als das wichtigste Organ, und es fragt sich also, wie die Pankreas u. Resorption dieser Stoffe nach der Ausrottung des Pankreas sich verhält. Wie für die Resorption des Eiweisses, so haben auch die bisherigen Beobachtungen wechselnde Zahlen für die Resorption der Stärke ergeben. In einigen Fällen war die Resorption fast nicht, in anderen wiederum ziemlich beeinträchtigt, und bei pankreaslosen Hunden hat man sie sogar bis auf 50 p. c. der eingenommenen Stärkemenge herabgesetzt gefunden (Rosenberg, Cavazzani) 3).

> Als die unvergleichlich wichtigste Form für die Resorption des Fettes betrachtete man früher allgemein die Emulsion. Eine solche findet man auch im Chylus nach Einführung nicht nur von Neutralfett, sondern auch von Fettsäuren in den Darm. Die Fettsäuren sind indessen nicht als solche in dem emulgierten Chylusfette enthalten. Durch Untersuchungen von J. Munk, deren Richtigkeit später von anderen konstatiert wurde, ist es nämlich festgestellt worden, dass die Fettsäuren vor ihrem Übergange in den Chylus zum allergrössten Teil durch eine Synthese in Neutralfett übergeführt und als solche mit dem Chylusstrome dem Blute zugeführt werden. Diese Synthese soll schon in der Schleimhaut verlaufen (MOORE). Die für eine solche Annahme bisher angeführten experimentellen Beweise wirken indessen wenig überzeugend 8).

Resorption des Fettes,

> Die Annahme, dass das Fett hauptsächlich als Emulsion resorbiert werde, war teils in dem reichlichen Vorkommen von emulgiertem Fette im Chylus nach Fettnahrung und teils darin begründet, dass man nach einer solchen Nahrung oft eine Fettemulsion im Darme findet. Da indessen im Darmkanale eine reichliche Spaltung von Neutralfett vorkommt, und da ferner die Fettsäuren nicht als solche, sondern erst nach einer Synthese mit Glyzerin zu Neutralfett als emulgiertes Fett im Chylus vorkommen, war man im Zweifel darüber, in-

<sup>1)</sup> RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 15 u. 19; CONSTANTINIDI, ebenda 23; HULTGREN u. LANDERGREN 1. c.

<sup>2)</sup> CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol, 7. Siehe im übrigen Fussnote 4, S. 419. Vergl. anch LOMBROSO, HOFMEISTERS Beiträge 8.

<sup>3)</sup> MUNK, VIRCHOWS Arch. 80; vergl. ferner v. WALTHER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1890; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21; FRANK, Zeitschr. f. Biologie 36; MOORE vergl. Bioch. Zentralbl. 1, 8. 741; FRANK u. RITTER, Zeitschr. f. Biologie 47.

wieweit das emulgierte Chylusfett von einer Aufnahme schon im Darme emulgierten Neutralfettes herrührte oder von einer nachfolgenden Emulgierung des synthetisch regenerierten Neutralfettes herzuleiten war. Ein solcher Zweifel war um Enulso mehr berechtigt, als, wie FRANK 1) gezeigt hat, die Fettsäureäthylester zwar vom Darme aus reichlich aufgenommen werden, aber nicht als solche, sondern als abgespaltene Fettsäuren, aus denen dann das neutrale, emulgierte Chylusfett regeneriert worden ist.

Die Annahme einer Resorption des Fettes als Emulsion stiess übrigens auch auf die Schwierigkeit, dass die mit Hilfe von Seifen zustande gebrachten Emulsionen in einer sauren Flüssigkeit nicht beständig sind, infolge wovon wohl auch eine solche Emulsion in dem Darminhalte, so lange er noch sauer ist, kaum vorkommen dürfte. Diese Schwierigkeit ist indessen nicht zu hoch zu haftigkeit schätzen, weil einerseits die Reaktion oft nur von Kohlensäure und Bikarbonat Emulsionen, sauer ist und weil übrigens, wie schon KÜHNE fand und in letzter Zeit MOORE und KRUMBHOLZ 2) gezeigt haben, die Eweissstoffe eine konservierende Wirkung auf Fettemulsionen ausüben.

Die Ansicht über die Fettresorption war also früher die, dass das Fett sowohl in wasserlöslicher Form als Seifen wie auch als emulgiertes Fett resorbiert wird, wobei man allgemein die letztgenannte Form als die wichtigste betrachtete. Diese Ansicht hat indessen in der letzten Zeit durch die Arbeiten von Moore und Rockwood und vor allem durch die umfassenden Arbeiten von Pflüger3) eine wesentliche Umgestaltung erfahren.

Moore und Rockwood haben die grosse Lösungsfähigkeit der Galle für Fettsäuren gezeigt, und in weiterer Verfolgung dieser Untersuchungen hat MOORE mit PARKER gefunden, dass die Galle die Löslichkeit der Seifen im Wasser erhöht und deren Gelatinieren verhindern kann, ein Umstand, dem sie eine noch grössere Bedeutung für die Resorption der Fette als der Löslichkeit der Fettsäuren in Galle zumessen. Für die Löslichkeit sowohl der letzteren wie der Seifen ist übrigens der Gehalt der Galle an Lezithin von grosser Wichtigkeit. Nach den genannten Forschern soll nun die Resorption des Bedeutung der Galle. Fettes aus dem Darme wesentlich durch die Lösungsfähigkeit der Galle für Seifen und freie Fettsäuren bedingt sein. Das Neutralfett wird gespalten und die freien Fettsäuren werden teils als solche von der Galle gelöst, teils werden sie an Alkali gebunden als Seifen resorbiert. Aus den Fettsäuren wird darauf Neutralfett regeneriert, und es wird hierbei das freigewordene Alkali der Seifen in den Darm zurück sezerniert und zu neuer Seifenbildung wieder disponibel gemacht.

<sup>1)</sup> Zeitsehr, f. Biologie 36.

<sup>2)</sup> KUHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 122; MOORE u. KRUMBHOLZ, Journ. of Physiol. 22.

<sup>3)</sup> Bezüglich der neueren Literatur über Fettresorption kann auf die Arbeiten von PFLÜGER in seinem Arch. Bd. 80, 81, 82, 85, 88, 89 u. 90, wo auch die Arbeiten anderer Forscher zitiert und besprochen worden sind, hingewiesen werden.

Die Bedeutung der Galle, der Seifen und des Alkalikarbonates für die Resorption des Fettes ist jedoch vor allem von PFLÜGER durch sehr eingehende Untersuchungen näher studiert worden. Er hat die Lösungsfähigkeit der genannten Stoffe - sowohl eines jeden für sich wie auch verschiedener Gemengen derselben - für die verschiedenen Fettsäuren quantitativ ermittelt und die Wirkungsweise der Galle näher studiert, Auf Grund seiner Untersuchungen Die Ansicht ist er zu der Ansicht gelangt, dass überhaupt kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, dass alles Fett vor seiner Resorption erst in Glyzerin und Fettsäuren gespalten werden muss, und dass die Galle infolge ihrer Lösungsfähigkeit für Seifen und Fettsäuren für die Resorption sogar der grössten verzehrten Fettmengen ausreichend ist. Der Sinn der Emulsionsbildung ist nach dieser Ansicht der, dass hierdurch das Fett dem Steapsin oder den fettspaltenden Agenzien überhaupt die möglichst grösste Oberfläche darbietet.

Resorption im Darme.

Pflügers.

Die Möglichkeit, dass alles Fett erst gespalten werden muss und dass also kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, ist nach diesen Untersuchungen nicht in Abrede zu stellen. Wie aber die Verhältnisse im Darme sich gestalten, darüber ist es nach der Ansicht des Verfassers noch zu früh, ein bestimmtes Urteil auszusprechen, und die Entscheidung hierüber muss fortgesetzten Untersuchungen überlassen werden.

Die nächste Frage ist die, ob alles Fett oder die Hauptmasse desselben den Weg durch die Lymphgefässe und den Ductus thoracicus zum Blute einschlägt. Nach einigen Beobachtungen von WALTHER und FRANK 1) an Hunden scheint es, als würde nur ein geringer Teil des Fettes (oder jedenfalls der verfütterten Fettsäuren) in die Chylusgefässe übergehen; aber diese Beobachtungen scheinen kaum auf die Resorption der Neutralfette oder auf die Resorption beim Menschen unter normalen Verhältnissen übertragbar zu sein. ROSENSTEIN 2) konnten nämlich bei ihren Untersuchungen an einem Mädchen mit Lymphfistel reichlich 60 p. c. von dem eingeführten Fette in dem Chylus wiederfinden, und von der ganzen Fettmenge im Chylus waren hierbei nur 4-5 p. c. als Seifen vorhanden. Aber selbst nach Verfütterung von einer fremden Fettsäure, der Erukasäure, fanden sie 37 p. c. der eingeführten Menge als Neutralfett in dem Chylus wieder.

Reserpdes Fettes.

> Die Vollständigkeit, mit welcher das Fett resorbiert wird, hängt unter normalen Verhältnissen wesentlich von der Art des Fettes ab. In dieser Hinsicht weiss man, besonders durch die Untersuchungen von Munk und Arnschink 3), dass die Fettarten mit höherem Schmelzpunkt, wie z. B. der Hammeltalg und besonders das Stearin, weniger vollständig als die leicht schmelzbaren Fette, wie Schweine- und Gänsefett, Olivenöl u. dergl. resorbiert werden. Auch auf die Geschwindigkeit der Resorption übt die Art des Fettes Einfluss aus, indem nämlich, wie Munk und Rosenstein fanden, das feste Hammelfett langsamer

Resorttion ner Fette.

<sup>1)</sup> WALTHER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; FRANK, ebenda 1892.

<sup>2)</sup> Verchows Arch. 128.

<sup>3)</sup> MUNK, VIRCHOWS Arch. 80 u. 95; ARNSCHINK, Zeitschr, f. Biologie 26.

als das flüssige Lipanin aufgesaugt wurde. Die Ausgiebigkeit der Fettresorption im Darmkanale ist übrigens unter physiologischen Verhältnissen eine sehr bedeutende. Ein von Voit untersuchter Hund nahm von 350 g verzehrtem Fett (Butterschmalz) im Tag 346 g aus dem Darmkanale auf, und nach den Versuchen von Rubner 1) können im Darme des Menschen bis über 300 g Fett pro Tag zur Aufsaugung gelangen. Das Fett wird, wie die Versuche von Rubner lehren, weit vollständiger resorbiert, wenn es frei in der Form von Butter oder Schmalz, als wenn es als Speck in den Zellen des Fettgewebes eingeschlossen mit der Nahrung zugeführt wird.

Schon längst hat CLAUDE BERNARD bei Versuchen an Kaninchen, bei welchen Tieren der Ductus choledochus in den Dünndarm oberhalb des Pankreasganges einmundet, gefunden, dass nach fettreicher Nahrung die Chylusgefässe des Darmes oberhalb des Pankreasganges durchsichtig, unterhalb desselben aber milchig weiss sind und dass also die Galle allein ohne den Pankreassaft eine Resorption von emulgiertem Fett nicht bewirkt. Dastre 2) hat an Hunden den Wirkung von Galle u. umgekehrten Versuch ausgeführt, indem er nämlich den Ductus choledochus Pankreasunterband und eine Gallenfistel anlegte, durch welche die Galle in den Darm Emulunterhalb der Mündung des pankreatischen Ganges einfliessen konnte. Da die Versuchstiere nach einer fettreichen Mahlzeit getötet wurden, waren die Chylusgefässe erst unterhalb der Einmündung der Gallenfistel milchig weiss. Hieraus zieht Dastre den Schluss, dass für die Resorption des Fettes ein Zusammenwirken von Galle und Pankreassaft von Wichtigkeit sei, eine Annahme, welche mit vielen anderen Erfahrungen im besten Einklange ist.

Durch zahlreiche Beobachtungen ist es von vielen Forschern, wie BIDDER und Schmidt, Voit, Röhmann, Fr. Müller, J. Munk<sup>3</sup>) u. a. sieher festgestellt worden, dass bei Ausschluss der Galle vom Darmkanale die Fettresorption dermassen herabgesetzt werden kann, dass nur 1/7 bis etwa 1/2 des bei Gallenzutritt resorbierten Fettquantums zur Resorption gelangt. Auch bei Ikterischen ist eine beträchtliche Herabsetzung der Fettresorption bei vollständigem Ausschluss der Galle sicher nachgewiesen worden. Wie unter normalen Verhältnissen, so werden Galle und auch bei Abwesenheit der Galle im Darme die leichter schmelzenden Anteile Fett-resorption. eines Fettgemenges vollständiger resorbiert als die schwerer schmelzenden. So fand J. Munk bei Versuchen mit Schweineschmalz und Hammeltalg an Hunden, dass nach Ausschluss der Galle vom Darme die Resorption von hoch schmelzendem Talg fast um das Doppelte stärker Not leidet als die Aufnahme von Schmalz.

Durch die Untersuchungen von RÖHMANN und J. MUNK weiss man ferner, dass bei Abwesenheit von Galle die Relation zwischen Fettsäuren und Neutralfett derart verändert wird, dass etwa 80-90 p. c. des mit dem Kote unbenutzt ausgestossenen Fettes aus Fettsäuren bestehen, während unter normalen Ver-

<sup>1)</sup> VOIT, Zeitschr. f. Biologie 9; RUBNER, ebenda 15.

<sup>2)</sup> Arch. de physiol. (5) 2.

<sup>3)</sup> F. MÜLLER, Sitzungsber, d. phys.-med, Gesellsch, zu Würzburg 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. 122; vergl. im übrigen die Fussnoten 4 u. 5, S. 406.

hältnissen in den Fäzes auf 1 Teil Neutralfett etwa 2—2 1/2 Teile freie Fettsäuren oder weniger kommen. Wie der relativ grössere Gehalt des Kotfettes an freien Fettsäuren nach Ausschluss der Galle vom Darme zustande kommt, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

Dass die Galle von grosser Bedeutung für die Fettresorption ist, steht also jedenfalls fest. Ebenso sicher ist es aber, dass auch bei Abwesenheit von Galle recht bedeutende Fettmengen aus dem Darme resorbiert werden können. Wie steht es aber in dieser Hinsicht mit der Bedeutung des Pankreassaftes?

Es liegen hierüber recht zahlreiche Beobachtungen an Tieren (ABELMANN und Minkowski, Sandmeyer, Harley, Rosenberg, Hédon und Ville) und auch an Menschen (von Fr. MÜLLER und DEUCHER 1) vor. Gemeinsam für alle diese Beobachtungen ist eine nach der Exstirpation, bezw. Verödung der Drüse oder dem Ausschlusse des Saftes vom Darme eintretende, mehr oder weniger hochgradige Herabsetzung der Fettresorption. Über die Grösse dieser Herabsetzung gehen aber die Erfahrungen weit auseinander, indem man nämlich in einigen Fällen keine, in anderen dagegen eine noch recht bedeutende Fettresorption bei derselben Tierart (Hund) und sogar demselben Tiere beobachtet hat. Nach MINKOWSKI und ABELMANN sollen nach vollständiger Pankreasexstirpation die mit der Nahrung eingeführten Fette überhaupt nicht mehr resorbiert werden, und eine Ausnahme macht nur die Milch, von deren Fettgehalte stets ein mehr oder weniger grosser Teil, 28-53 p. c., zur Resorption gelangen soll. Andere Forscher sind indessen zu anderen Resultaten gelangt, und HARLEY hat Fälle beobachtet, wo bei Hunden von dem Milchfette nur 4 p. c. oder, bei möglichst vollständigem Ausschluss der Darmbakterien, überhaupt gar nichts resorbiert wurde. Die Verhältnisse können also in den verschiedenen Fällen etwas verschiedenartig sich gestalten; sicher ist es aber, dass bei Abwesenheit von Pankreassaft im Darme die Fettresorption wesentlich beeinträchtigt ist. Ebenso sicher ist es ferner, dass die Resorption des Fettes am reichlichsten bei gleichzeitiger Anwesenheit von sowohl Galle wie Pankreassaft im Darme von statten geht; aber selbst bei gleichzeitiger Abwesenheit von diesen zwei Flüssigkeiten kann, wie die Untersuchungen von HÉDON und VILLE und CUNNINGHAM<sup>2</sup>) lehren, etwas Fett resorbiert werden.

Der Grund, warum die Fettresorption bei Abwesenheit von Galle im Darme daniederliegt, dürfte wohl in dem oben über die Rolle der Galle bei der Fettresorption Gesagten zu suchen sein. Schwieriger ist es zu sagen, warum bei Abwesenheit von Pankreassaft ebenfalls die Fettresorption herabgesetzt ist. Am nächsten liegt allerdings die Annahme, dass die Spaltung des Neutralfettes hierbei weniger vollständig geschieht; aber dies scheint nicht der Fall zu sein, denn das nicht resorbierte Kotfett besteht bei Ausschluss (sowohl der Galle wie) des Pankreassaftes (Minkowski und Abelmann, Harley, Hédon und Ville, Deucher)

Pankreas und Fettresorption.

<sup>1)</sup> MCLLER, Unters. über den Ikterus, Zeitschr. f. klin. Med. 12; HÉDON u. VILLE, Arch. de physiol. (5) 9; HARLEY, Journ. of Physiol. 18. Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895 und Proceed. Roy. Soc. 61, bezüglich der anderen Autoren vergl. man Fussnote 1, S. 419.

<sup>2)</sup> HEDON u. VILLE I. c.; CUNNINGHAM, Journ. of Physiol, 23.

zum allergrössten Teil aus freien Fettsäuren. Es muss also auch in diesen Wirkt Fällen eine, durch das Magensteapsin, die Darmlipase, Mikroorganismen oder und Pankr andere noch unbekannte Momente bewirkte ergiebige Fettspaltung stattgefunden der F haben. Man könnte ferner vielleicht die mangelhafte Fettresorption nach der resorp Pankreasexstirpation durch den Wegfall eines bedeutenden Teiles des zur Seifenbildung erforderlichen Alkalis erklären wollen; da aber nach SANDMEYER bei pankreaslosen Hunden die Fettresorption durch Zugabe von fein zerhacktem Pankreas zu dem Fette wesentlich erhöht wird, scheint auch diese Erklärung nicht befriedigend zu sein.

Mit dem Wasser werden auch die löslichen Salze resorbiert. Für die Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Resorption solcher Salze, welche S Reaktion in Wasser unlöslich sind, scheint das Eiweiss, welches nicht unerhebliche Mengen solcher Salze lösen kann, von grosser Bedeutung zu sein.

Wie andere gelöste Stoffe können auch die löslichen Bestandteile der Verdauungssekrete und, wie der Übergang von Pepsin in den Harn zeigt, unter diesen auch die Enzyme resorbiert werden. Für eine Resorption von Gallenbestandteilen unter physiologischen Verhältnissen spricht nach der gewöhnlichen Ansicht das Vorkommen von Urobilin im Harne, während die Frage nach dem Vorkommen von sehr kleinen Spuren von Gallensäuren im normalen Harne etwas streitig ist. Besser scheint eine Resorption von Gallensäuren aus dem Darme durch andere Beobachtungen sichergestellt zu sein. So hat TAPPEINER<sup>1</sup>) Lösungen von gallensauren Salzen bekannter Konzentration in eine abgebundene Resort Darmschlinge eingeführt und nach einiger Zeit den Inhalt untersucht. beobachtete hierbei, dass in dem Jejunum und dem Ileum, nicht aber in dem Duodenum, eine Resorption von Gallensäuren stattfindet, und er fand ferner, dass in dem Jejunum von den zwei Gallensäuren nur die Glykocholsäure resorbiert wird. Es ist ferner längst von Schiff die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Galle einen indermediären Kreislauf derart durchmacht, dass sie aus dem Darme resorbiert, dann mit dem Blute der Leber zugeführt und endlich durch dieses Organ aus dem Blute eliminiert wird. Gegen diese Angabe sind zwar von einigen Seiten Einwände erhoben worden, aber ihre Richtigkeit scheint jedoch durch die Beobachtungen mehrerer Forscher, wie PREVOST und BINET und besonders STADELMANN und seiner Schüler<sup>2</sup>) bewiesen zu sein. Nach Einführung von fremder Galle in den Darm eines Tieres können auch die fremden Gallensäuren in der sezernierten Galle des Versuchstieres wieder erscheinen.

Wie verhält, sich die Resorption nach Entfernung grösserer Teile der verschiedenen Darmabschnitte? HARLEY<sup>8</sup>) hat an Hunden teils eine partielle und teils eine totale Exstirpation des Dickdarmes ausgeführt. Die vollständige

中級というには、一個のなどには各種の資産を開発してあり、これである。 かんしゅう なんしゅう かまない かんしゅうしゅ かんしゅう しゅうしゅう しゅうしゅう

<sup>1)</sup> Wien. Sitzungsber. 77.

<sup>2)</sup> SCHIFF, PFLÜGERS Arch. 3; PREVOST u. BINET, Compt. rend. 106; STADELMANN, vergl. Fussnote 1, S. 310.

<sup>8)</sup> Proceed. Roy. Soc. 64.

Exstirpation hatte zur Folge eine bedeutende Vermehrung der Exkremente, Diekdarmes hauptsächlich wegen der etwa füntfachen Vermehrung des Wassers. Fette und Kohlehydrate wurden ebenso vollständig wie normal resorbiert. Die Resorption der Eiweissstoffe war dagegen herabgesetzt, auf nur 84 p. c. gegenüber 93-98 p. c. bei normalen Hunden. In den Fäzes fanden sich nach der Exstirpation bisweilen kein Urobilin oder nur Spuren davon, während Gallenfarbstoff in reichlicher Menge vorhanden war.

Exstirpation des Dünndarmes.

ERLANGER und HEWLETT1) fanden, dass Hunde, denen 70-83 p. c. von der Gesamtlänge des Jejunums und Ileums entfernt worden waren, ebenso lange als andere Tiere am Leben erhalten werden könnten, wenn nur die Nahrung nicht zu reich an Fett war. Bei grossem Fettgehalt der Nahrung wurden bis zu 25 p. c. Fett gegenüber 4-5 p. c. bei normalen Tieren mit den Fäzes entleert. Unter denselben Umständen konnte auch die Stickstoffmenge in den Fäzes bis auf das Doppelte der normalen Menge sich vermehren.

Nach Ausschaltung des Blinddarmes beim Kaninchen konnten Bergmann und HULTGREN<sup>2</sup>) keine bestimmte Einwirkung auf die Ausnutzung der Zellulose und ebensowenig eine verminderte Ausnutzbarkeit der übrigen Nahrungsbestandteile konstatieren, Zuntz und Ustjanzew<sup>3</sup>) fanden ebenfalls, dass die Entfernung des Blinddarmes keinen Einfluss auf die Ausnutzung des Stickstoffes hat; aber sonst kamen sie zu anderen Resultaten. Sie fanden nämlich, dass der Blinddarm der Nager von grosser Bedeutung für die Verdauung der Rohfaser und der Pentosane ist. Bei Fütterung von Heu und Weizen fielen also beispielsweise nach Entfernung des Blinddarmes bei Kaninchen die Verdauungskoeffizienten für Rohfaser von 42,8 p. c. auf 23,4 bis 18,7 und für Pentosane von 50 p. c. auf 40 bis 28,7 p. c.

Ausschaltung des Blind-

> Die Frage nach den bei der Resorption im Darmkanale wirkenden Kräften ist noch nicht aufgeklärt worden. Dass man die Resorption bisher nicht nach den Gesetzen der Diffusion und Osmose allein hat befriedigend erklären können, steht jedoch fest, wenn auch die Ansichten sonst recht streitig sind. Unter solchen Umständen und da weder der Umfang noch der Plan dieses Buches ein näheres Eingehen auf die zahlreichen, hierher gehörenden Untersuchungen gestattet, muss bezüglich dieser Streitfragen auf grössere Werke<sup>4</sup>) und auf die Lehrbücher der Physiologie hingewiesen werden.

<sup>1)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 6.

<sup>2)</sup> Skand, Arch. f. Physiol, 14.

<sup>3)</sup> Verhandl. d. physiol. Gesellsch, zu Berlin 1904-1905.

<sup>4)</sup> Man vergl, hierüber wie bezüglich der Literatur: HÖBER, Physikalische Chemie der Zelle, Leipzig 1902 und J. MUNK, Ergebuisse der Physiol. 1, Abt. 1; HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre, Bd. 2. Wiesbaden 1904.

#### Zehntes Kapitel.

# Gewebe der Bindesubstanzgruppe.

# I. Das Bindegewebe.

Die Formelemente des typischen Bindegewebes sind Zellen verschiedener Art, von nicht näher erforschter Zusammensetzung, und leimgebende Fibrillen, welche wie die Zellen in einer Grund- oder Interzellularsubstanz eingebettet liegen. Die Fibrillen bestehen aus Kollagen. Die Grundsubstanz enthält hauptsächlich Mukoid (Tendomukoid) und daneben die in der Parenchymflüssigkeit vorkommenden Eiweissstoffe, Serumglobulin und Serumalbumin (LOEBISCH)1).

Das Bindegewebe enthält auch oft aus Elastin bestehende Fasern oder Bildungen in wechselnder, bisweilen so vorherrschender Menge, dass das Bindegewebe fast in elastisches Gewebe übergeht. Endlich kommt auch eine dritte Art von Fasern, die retikulierten Fasern, welche nach Siegfried aus Retikulin bestehen, in dem retikulierten Gewebe vor.

Werden fein zerschnittene Sehnen mit kaltem Wasser oder Kochsalzlösung extrahiert, so werden die in der Nahrungsflüssigkeit gelösten Eiweissstoffe nebst ein wenig Mukoid herausgelöst. Extrahiert man dann den Rückstand mit halb gesättigtem Kalkwasser, so löst sich das Mukoid und kann mit überschüssiger Essigsäure aus dem filtrierten Auszuge gefällt werden. Der ausgelaugte Rückstand enthält die Bindegewebsfibrillen nebst Zellen und elastischer Substanz.

Das sog. Sehnenmuzin ist kein echtes Muzin, sondern ein Mukoid, welches, wie zuerst von Levene und dann von Cutter und Gies gezeigt wurde, einen Teil des Schwefels als eine der Chondroitinschwefelsäure verwandte Säure ent-Dieses Mukoid, welches nach Cutter und Gies wahrscheinlich ein Gemenge von mehreren Glykoproteiden ist, hat nach den übereinstimmenden Ar lysen von Chittenden und Gies wie von Cutter und Gies einen Gehalt

THE REPORT OF THE PROPERTY OF

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 10.

2,2—2,33 p. c. Schwefel. Die Menge des als Schwefelsäure abspaltbaren Schwefels fanden Cutter und Gies<sup>1</sup>) gleich 1,33—1,62 p. c.

Die Bindegewebsfibrillen sind elastisch und quellen etwas im Wasser, stärker in verdünntem Alkali oder Essigsäure auf. Sie schrumpfen dagegen durch Einwirkung von einigen Metallsalzen (wie Ferrosulfat oder Quecksilberchlorid) und von Gerbsäure, welche Stoffe mit dem Kollagen unlösliche Verbindungen eingehen. Unter diesen Verbindungen, welche die Fäulnis des Kollagens verhindern, hat die Verbindung mit Gerbsäure grosse technische Verwendung zur Herstellung des Leders gefunden. Bezüglich des Kollagens, des Glutins, des Elastins und des Retikulins vergl. man Kap. 2 S. 75—81.

Die unter dem Namen Schleim- oder Gallertgewebe beschriebenen Gewebe sind mehr durch ihre physikalischen als durch ihre chemischen Eigenschaften Schleim- charakterisiert und sie sind überhaupt wenig studiert. Soviel ist jedenfalls sicher, gewebe dass das Schleim- oder Gallertgewebe wenigstens in gewissen Fällen, wie bei den Akalephen, kein Muzin enthält.

Das zur Untersuchung der chemischen Bestandteile des Gallertgewebes am leichtesten zugängliche Material ist der Nabelstrang. Das darin vorkommende Muzin ist schon oben, S. 68, besprochen worden. In dem Glaskörper hat C. Th. Mörner<sup>2</sup>) ein *Mukoid*, welches 12,27 p. c. Stickstoff und 1,19 p. c. Schwefel enthält, gefunden.

Junges Bindegewebe ist reicher an Mukoid als älteres. Nach HALLIBURTON <sup>8</sup>) enthält die Haut von sehr jungen Kindern als Mittel 7,66 und die von Erwachsenen nur 3,85 p. m. Mukoid. Bei dem sogen. Myxödem, bei welchem eine Neubildung von Bindegewebe in der Haut stattfindet, nimmt auch der Gehalt an Mukoid zu.

Das Bindegewebe und ebenso das elastische Gewebe ist bei jungen Tieren reicher an Wasser und ärmer an festen Stoffen als bei erwachsenen Tieren. Dies ist aus den folgenden Analysen 1 von der Achillessehne (Buerger und Gies) und dem Ligamentum Nuchae (Vandegrift und Gies) ersichtlich.

	Achillessehne		Ligament	
	Kalb	Ochs	Kalb	Ochs
Wasser	675,1 p. m.	628,7 p. m.	651,0 p, m.	575,7 p. m
Feste Stoffe	324,9	371,3	394,0	424,3
Organische Stoffe	318,4	<b>366,</b> 6	342,4	419,6
Anorganische Stoffe .	6,1	4,7	6,6	4,7
Fett	•	10,4		11,2
Eiweiss		2,2		6,16
Mukoid		12,83		5,25
Elastin		16,33		316,70
Kollagen		315,88		72,30
Extraktivstoffe etc		8,96		7,99

.igamente

<sup>1)</sup> LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81 u. 89; CUTTER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. 6; CHITTENDEN u. GIES, MALYS Jahresber. 26.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 8, 250.

<sup>3)</sup> Muzin in Myxoedema, Further Analyses. Kings College. Collect. Papers Nr. 1, 1893.

<sup>4)</sup> BUERGER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. 6; VANDEGRIFT u. GIES, ebenda 5.

Bezüglich der Mineralstoffe ist besonders zu bemerken, dass nach den Bestimmungen von H. Schulz<sup>1</sup>) das Bindegewebe reich an Kieselsäure ist. höchsten Gehalt an Kieselsäure fand er im Glaskörper des Rindes, nämlich 0,5814 g in 1 kg Trockensubstanz. Beim Menschen fand er in Sehnen 0,0637 und in Faszien 0,1064 und in dem Whartonschen Sulze 0,244 g auf 1 kg Trockensubstanz. Der Kieselsäuregehalt ist höher in der Jugend als im Alter; beim Menschen ist er am höchsten in dem embryonalen Bindegewebe des Nabelstranges. In dem letztgenannten fand SCHULZ ausserdem 0,403 g Fe<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0,693 g MgO, 3,297 g CaO und 3,794 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> auf 1 kg Trockensubstanz.

#### II. Das Knorpelgewebe.

Dieses Gewebe besteht aus Zellen und einer ursprünglich hyalinen Grundsubstanz, die jedoch derart verändert werden kann, dass in ihr ein Netzwerk von elastischen Fasern oder auch Bindegewebsfibrillen auftreten.

Die Zellen, welche Alkalien und Säuren gegenüber als sehr widerstandsfähig sich erweisen, sind nicht näher untersucht. Die Grundsubstanz sollte der älteren Anschauung gemäss aus einem dem Kollagen analogen Stoff, dem Chondrigen, bestehen. Die Untersuchungen von MOROCHOWETZ u. a., besonders aber Zellen und von C. Th. MÖRNER<sup>2</sup>) haben jedoch dargetan, dass die Grundsubstanz des Knorpels aus einem Gemenge von Kollagen mit anderen Stoffen besteht.

Die Tracheal-, Thyreoideal-, Krikoideal- und Arytenoidealknorpel erwachsener Rinder enthalten nach MÖRNER in der Grundsubstand vier Bestandteile, nämlich das Chondromukoid, die Chondroitinschwefelsäure, das Kollagen und das Albumoid.

Chondromukoid. Dieser Stoff hat nach C. MÖRNER die Zusammensetzung C 47,30, H 6,42, N 12,58, S 2,42, O 31,28 p. c. Der Schwefel ist zum Teil locker gebunden und kann durch Einwirkung von Alkali abgespalten werden, zum Teil scheidet er sich beim Sieden mit Salzsäure als Schwefelsäure zusammen ab. Von verdünnten Alkalien wird das Chondromukoid zersetzt und liefert spaltungsdabei Alkalialbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure, Schwefelalkali und etwas Alkalisulfat. Beim Sieden mit Säuren liefert es Azidalbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure und, infolge der weiteren Zersetzung der letzteren, Schwefelsäure und eine reduzierende Substanz.

Das Chondromukoid ist ein weisses, amorphes, sauer reagierendes Pulver, welches in Wasser unlöslich ist, nach Zusatz von wenig Alkali sich aber leicht Diese Lösung wird von Essigsäure in grossem Überschuss und schon von kleinen Mengen Mineralsäure gefällt. Die Ausfällung kann von Neutralsalzen und von Chondroitinschwefelsäure verhindert werden. Die NaCl-haltige, mit HCl

<sup>1)</sup> PFLÜGERs Arch. 84 u. 89.

<sup>2)</sup> MOROCHOWETZ, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg 1, Hft. 5; MÖRNE Skand, Arch, f. Physiol, 1.

Chondromukoides

Eigen-schaftendes angesäuerte Lösung wird von Ferrozyankalium nicht gefällt. Fällungsmittel für das Chondromukoid sind dagegen: Alaun, Eisenchlorid, Bleizucker oder Bleiessig. Von Gerbsäure wird das Chondromukoid nicht gefällt, und das letztere kann sogar im Gegenteil die Ausfällung des Leimes durch Gerbsäure verhindern. Das Chondromukoid gibt die gewöhnlichen Farbenreaktionen der Eiweisskörper: mit Salpetersäure, Kupfersulfat und Alkali, dem Millonschen und dem Adam-KIEWICZ schen Reagenze.

Chondroitinschwefelsäure, Chondroitsäure. Diese Säure, welche in reinem Zustande aus dem Knorpel zuerst von C. Möhner dargestellt und von ihm als eine Ätherschwefelsäure erkannt wurde, kommt nach ihm, ausser in allen Arten von Knorpel, in der Tunica intima Aortae und spurenweise in der Knochensubstanz vor. K. MÖRNER hat sie in der Rinderniere und auch regelmässig im Menschenharne gefunden. Nach Krawkow, welcher sie im Ligamentum nuchae vom Rinde fand, stellt sie, mit Eiweiss verbunden, das Amyloid dar vergl. S. 70), was ihr, zuerst von ODDI 1) beobachtetes Vorkommen in amyloiddegenerierten Lebern erklärt. Die Identität der im Leberamyloid vorkommenden Ätherschwefelsäure mit Chondroitinschwefelsäure scheint jedoch nach den Untersuchungen von Monéry nicht ganz sicher zu sein. Nach Levene 2) ist ferner die aus Sehnenmukoid darstellbare Glukothionsäure, welche die Orzinreaktion der Glukuronsäure gibt und bei Destillation mit Salzsaure Furfurol liefert, wahrscheinlich nicht mit der Chondroitinschwefelsäure identisch und dürfte nur eine ihr verwandte Säure sein.

Chondroitinschwefelsäuren.

> Die Chondroitinschwefelsäure hat nach Schmiedererg 3) die Formel C15 H27 NSO17. Als nächste Spaltungsprodukte liefert sie nach ihm Schwefelsäure und eine stickstoffhaltige Substanz, das Chondroitin, nach folgender Gleichung:  $C_{18}H_{27}NSO_{17} + H_{2}O = H_{2}SO_{4} + C_{18}H_{27}NO_{14}$ . Aus dem Chondroitin, welches dem arabischen Gummi ähnelt und eine einbasische Säure ist, entstehen bei der Zerlegung mit verdünnten Mineralsäuren als Spaltungsprodukte Essigsäure und eine neue stickstoffhaltige Substanz, das Chondrosin, nach der Gleichung  $C_{18}H_{97}NO_{14} + 3H_9O = 3C_9H_4O_9 + C_{19}H_{91}NO_{11}$ . Das Chondrosin, welches ebenfalls eine gummiähnliche, in Wasser lösliche, einbasische Säure ist, reduziert Kupferoxyd in alkalischer Lösung etwas stärker als Glukose, ist dextrogyr und repräsentiert die von früheren Forschern im unreinen Zustande beim Sieden des Knorpels mit einer Säure erhaltene reduzierende Substanz. Die bei der Zerlegung des Chondrosins mit Barythydrat entstehenden Produkte machten es nach Schmiedeberg wahrscheinlich, dass das Chondrosin die Atomgruppen der Glukuronsäure und des Glukosamins enthält. Diese Annahme hat indessen als nicht hinreichend begründet sich erwiesen, Nach Orgler und

Chondroitinschwelel. shure

<sup>1)</sup> C. MÖRNER I, c. und Zeitschr. f. physiol, Chem. 20 u. 23; K. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 6; KRAWKOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 40; Oddi, ebenda 33.

<sup>2)</sup> MONÉRY, Compt. rend. soc. biol. 54; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39.

<sup>3)</sup> Arch, f. exp. Path. u. Pharm. 28.

NEUBERG 1) gibt nämlich das Chondrosin weder die Orzinprobe noch liefert es Furfurol. Es enthält weder Glukuronsäure noch Glukosamin, und bei der Spaltung mit Baryt liefert es, ausser dem noch nicht näher studierten Kohlehydratkomplexe, eine Oxyaminosäure von der Formel C6H13O6N, eine Hexosaminsäure oder Tetraoxyaminokapronsäure.

Die Chondroitinschwefelsäure stellt ein weisses, amorphes Pulver dar, welches sehr leicht in Wasser zu einer sauren, bei genügender Konzentration klebrigen, einer Gummilösung ähnlichen Flüssigkeit sich löst. Fast sämtliche Salze sind in Wasser löslich. Die neutralisierte Lösung wird von Zinnchlorür, basischem Bleiazetat, neutralem Eisenchlorid und von Alkohol, bei Gegenwart von wenig Neutralsalz, gefällt. Dagegen wird die Lösung nicht von Essigsäure, Gerbsäure, Blutlaugensalz und Säure, Bleizucker, Quecksilberchlorid oder Silbernitrat gefällt. In Lösungen von Leim oder Eiweiss rufen angesäuerte Lösungen der chondroitinschwefelsauren Alkalisalze Niederschläge hervor.

Zur Reindarstellung des Chondromukoids und der Chondroitinschwefelsäure extrahiert man nach Mörner den sehr fein zerhackten Knorpel mit Wasser, wobei die präformierte Chondroitinschwefelsäure nebst etwas Chondromukoid gelöst wird. In diesem Wasserextrakte hindert die Chondroitinschwefelsäure die Ausfällung des Chondromukoids mit einer Säure: setzt man aber dem Wasserauszuge 2-4 p. m. HCl zu und erwärmt darauf im Wasserbade, so scheidet sich nach und nach Chondromukoid aus, während in dem Filtrate die Chondreitinschwefelsäure und ein Rest des Chondromukoids zurückbleiben. Extrahiert Darstellung man dann den mit Wasser ausgelaugten Knorpel bei Körpertemperatur mit Salz- Chondrosäure von 2-3 p. m., bis das Kollagen in Leim umgesetzt und gelöst worden ist, so kann aus dem ungelösten Rückstande noch ein Rest des Chondromukoids mit sehr verdünntem Alkali ausgezogen und aus dem alkalischen Extrakte mit einer Säure ausgefällt werden. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von wenig Alkali, Ausfällung mit einer Säure und zuletzt Alkohol-Ätherbehandlung kann das Chondromukoid gereinigt werden.

Die Chondroitinschwefelsäure, die präformierte Säure ebenso wie die, welche durch Zersetzung des Chondromukoids entsteht, erhält man durch Auslaugen des Knorpels mit Kalilauge von 5 p. c. Aus der Lösung entfernt man das durch Zersetzung des Chondromukoids entstandene Alkalialbuminat durch Neutralisation, fällt dann das Pepton mit Gerbsäure, entfernt den Überschuss der Darstellung letzteren durch Bleizucker und entbleit dann das Filtrat mit Schwefelwasserstoff. Chondroi-Behufs der weiteren Reinigung fällt man die Säure mit Alkohol, löst den Nieder-tussehweschlag in Wasser, dialysiert diese Lösung energisch, fällt dann wieder mit Alkohol, wiederholt das Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol noch einige Male und behandelt zuletzt die Säure mit Alkohol-Äther.

felsäure.

Schmiedenerg stellt die Säure aus dem Knorpel der Nasenscheidewand des Schweines nach folgendem Prinzipe dar. Der fein zerteilte Knorpel wird erst der künstlichen Pepsinverdauung unterworfen und darauf wird der mit Wasser sorgfältig ausgewaschene, ungelöste Rückstand mit Salzsäure von 2-3 p. c. behandelt. Die salzsäurehaltige, trübe Flüssigkeit wird mit Alkohol (etwa 1/4 Vol.) gefällt und das klare Filtrat mit reichlichen Mengen absoluten Alkohols und etwas Ather versetzt. Der hierbei entstehende, erst mit Alkohol behandelte und dann mit Wasser genau ausgewaschene Niederschlag, welcher hauptsächlich eine

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 37.

Verbindung oder ein Gemenge von Chondroitinschwefelsäure und Leimpepton ("Peptochondrin") enthält, wird nun in alkalihaltigem Wasser gelöst. Aus dieser alkalischen Lösung kann man die basische Alkaliverbindung durch Alkoholzusatz ausscheiden (wobei das Leimpeptonalkali gelöst bleibt) und durch wiederholtes Auflösen in alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Alkohol reinigen. Um ganz chondroitinfreie Präparate zu erhalten, stellt man jedoch vorteilhafter aus der alkalischen Lösung die Kalium-Kupferverbindung der Säure dar durch abwechselnden Zusatz von Kupferazetat und Kali und Ausfällung mit Alkohol. Bezüglich der näheren Details muss auf die Originalabhandlung verwiesen werden. Dasselbe gilt bezüglich der Methode von ODDI.

Kollagen Knorpels.

Das Kollagen des Knorpels gibt nach MÖRNER einen Leim, welcher nur 16,4 p. c. N enthält und welcher wohl kaum mit dem gewöhnlichen Glutin identisch sein dürfte.

In den obengenannten Knorpeln erwachsener Tiere finden sich die Chondroitinschwefelsäure und das Chondromukoid, vielleicht auch das Kollagen, um die Zellen herum gelagert als rundliche Ballen oder Klümpchen, welche die Zellen umschliessen. Diese Ballen (Chondrinballen MÖRNERS), welche von Methylviolett blau gefärbt werden, liegen ihrerseits in den Maschen eines Balkenwerkes, welches aus Albumoid besteht und von Tropäolin gefärbt wird.

hondrinballen.

> Das Albumoid ist eine stickstoffhaltige Substanz, welche lose gebundenen Schwefel enthält. Das Albumoid ist schwer löslich in Säuren und Alkalien und ist in vieler Hinsicht dem Keratin ähnlich, von dem es indessen durch Löslichkeit in Magensaft sich unterscheidet. In anderer Hinsicht wiederum ähnelt es mehr dem Elastin, unterscheidet sich aber von diesem durch den Gehalt an Schwefel. Das Albumoid gibt die Farbenreaktionen des Eiweisses.

Jbumoid.

Zur Darstellung des Knorpelleimes und des Albumoids kann man auf folgende Weise verfahren (MÖRNER). Man entfernt zuerst das Chondromukoid und die Chondroitinschwefelsäure durch Extraktion mit schwacher Kalilauge (0,2-0,5 p. c.), wäscht aus den Knorpelresten das Alkali mit Wasser weg und arstellung kocht dann mit Wasser im Papins Digestor. Das Kollagen geht dabei als Leim des Knorpel- in Lösung, während das Albumoid ungelöst (von Knorpelzellen jedoch verun-lmes u. des reinigt) zurückbleibt. Der Leim kann durch Ausfällung mit Natriumsulfat, bis bumoids zur Sättigung in die schwach angesäuerte Lösung eingetragen, Auflösung des Niederschlages in Wasser, energische Dialyse und Ausfällung mit Alkohol gereinigt werden.

In dem jungen Knorpel findet sich nach MÖRNER kein Albumoid, sondern nur die drei erstgenannten Bestandteile. Trotzdem enthält der junge Knorpel etwa dieselbe Menge von Stickstoff und Mineralstoffen wie der ältere. Knorpel einer Roche (Raja batis. Lin.), welcher von Lönnberg 1) untersucht wurde, enthielt kein Albumoid, nur wenig Chondromukoid aber viel Chondroitinschwefelsäure und Kollagen.

Nach PFLÜGER und HÄNDEL<sup>2</sup>) kommt Glykogen in sehr geringer Menge llykogen in allen Stützsubstanzen, verhältnismässig am reichlichsten im Knorpel vor.

<sup>1)</sup> Vergl. MALYs Jahresber. 19, S. 325.

<sup>2)</sup> PFLÜGER in seinem Archiv 92; HÄNDEL, ebenda.

Sehnen, Nackenband und Knorpel vom Rinde enthielten bezw. 0,06, 0,07 und 2,17 p. m. Glykogen (Händel).

In frischem Rippenknorpel vom Menschen fand HOPPE-SEYLER 676,7 p. m. Wasser, 301,3 p. m. organische und 22 p. m. anorganische, im Kniegelenkknorpel dagegen 735,9 p. m. Wasser, 248,7 p. m. organische und 15,4 p. m. anorganische Substanz. Im Kehlkopfknorpel vom Rind fand Pickardt 402-574 p. m. Wasser und 72,86 p. m. Asche, darunter kein Eisen. Die Asche des Knorpels enthält bedeutende Mengen (sogar 800 p. m.) Alkalisulfat, welches indessen nicht als präformiert anzusehen ist, sondern wenigstens zum allergrössten Teil aus der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromukoid beim Einäschern ent-Die Analysen der Knorpelasche können infolge hiervon keine Zusammenrichtige Vorstellung von dem Gehalte des Knorpels an Mineralstoffen liefern. Der Knorpel ist jedoch das an Natrium reichste Gewebe des Körpers, und nach Bunge 1) ist der Gehalt an Na und Cl grösser bei jüngeren als bei älteren Tieren, In 1000 Teilen bei 120° C getrockneten Knorpels fand Bunge bei Selachiern 91,26, beim Rindsembryo 33,98, beim 14 Tage alten Kalb 32,45 und beim zehn Wochen alten 26,4 Na.O.

setzung des Knorpels,

Die Kornea. Das Kornealgewebe, welches von mehreren Forschern in chemischer Hinsicht als dem Knorpel verwandt angesehen worden ist, enthält Spuren von Eiweiss und, als Hauptbestandteil, ein Kollagen, welches nach C. TH. MÖRNER 9) 16,95 p. c. N enthält. Daneben kommt nach MÖRNER auch ein Mukoid von der Zusammensetzung C 50,16; H 6,97 N 12,79 und S 2,07 p. c. vor. Beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure wird aus diesem Mukoid eine reduzierende Substanz erhalten. Die von anderen Forschern in der Kornea gefundenen Globuline rühren nach Mörner nicht von der Grundsubstanz, sondern von der Epithelialschicht her. Die Descemetsche Haut besteht nach MÖRNER aus einem Membranin (vergl. Kap. 2 S. 69), welches 14,77 p. c. N und 0,90 p. c. S enthält.

Kornea.

In der Kornea des Ochsen fand His 3) 758,3 p. m. Wasser, 203,8 p. m. leimgebende Substanz, 28,4 p. m. andere organische Substanz nebst 8,4 p. m. löslichen und 1,1 p. m. unlöslichen Salzen.

# III. Das Knochengewebe.

Das eigentliche Knochengewebe, wenn es von anderen in den Knochen vorkommenden Bildungen, wie Knochenmark, Nerven und Blutgefässen frei ist, besteht aus Zellen und Grundsubstanz.

Die Zellen sind hinsichtlich ihrer ehemischen Zusammensetzung nicht näher

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, zit. nach KCHNEs Lehrb. d. physiol. Chem., S. 387; PICKARDT, Zentralbl, f. Physiol. 6, S. 735; Bunge, Zeitschr, f. physiol. Chem. 28.

<sup>2)</sup> Ebenda 18.

<sup>3)</sup> Zit. nach GAMGEE: Physiol. Chemistry 1880, S. 451.

untersucht. Beim Sieden mit Wasser liefern sie keinen Leim. Sie enthalten kein Keratin, welches überhaupt in der Knochensubstanz nicht vorkommen soll (HERBERT SMITH)<sup>1</sup>).

Die Grundsubstanz des Knochengewebes enthält zwei Hauptbestandteile, nämlich die, organische Substanz und die in ihr eingelagerten oder mit ihr verbundenen Kalksalze, die sog. Knochenerde. Behandelt man Knochen bei Zimmertemperatur mit verdünnter Salzsäure, so werden die Kalksalze herausgelöst und die organische Substanz bleibt als eine elastische Masse von der Form der Knochen zurück.

Die organische Grundsubstanz besteht zum allergrössten Teil aus Ossein, welches man allgemein als mit dem Kollagen des Bindegewebes identisch betrachtet. Sie enthält aber ausserdem, wie Hawk und Gies? nachgewiesen haben, Mukoid und Albumoid. Nach Entfernung der Kalksalze mit Salzsäure von 2—5 p. m. konnten diese Forscher mit halbgesättigtem Kalkwasser das Mukoid ausziehen und mit Salzsäure von 2 p. m. ausfällen. Nach Entfernung des Osseomukoids und Kollagens (durch Sieden mit Wasser) erhielten sie als ungelösten Rückstand das Albumoid.

Das Osseomukoid liefert beim Sieden mit Salzsäure reduzierende Substanz und Schwefelsäure; es traten 1,11 p. c. Schwefel in dieser Form aus. Das Osseomukoid steht dem Chondro- und dem Tendomukoid nahe, auch bezüglich der elementären Zusammensetzung, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht.

```
C
                          Η
                                        S
                                             0
                  47,43
                               12,22
Osseomukoid
                         6,63
                                      2,32
                                            31,40 (HAWK u. GIES)
                  47,30
                                      2,42
                                            31,28 (C. MÖRNER)
Chondromukoid
                         6,42
                               12,58
Tendomukoid .
                  48,76
                                      2,33
                                            30,60 (CHITTENDEN u. GIES)
                         6,53
                               11,75
Korneamukoid
                  50,16
                         6,97
                               12,79
                                      2,07
                                            28,01 (C. MÖRNER).
```

Das Osseoalbumoid ist unlöslich in Salzsäure von 2 p. m. und in  $Na_2CO_8$  von 5 p. m., löst sich aber unter Albuminatbildung in Kalilauge von 10 p. c. Die Zusammensetzung des Chondro- und Osseoalbumoids geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

```
C H N S O
Ossecoalbumoid . . 50,16 7,03 16,17 1,18 25,46
Chondroalbumoid . 50,46 7,05 14,95 1,86 25,68
HAWK u. GIES.
```

Der anorganische Bestandteil des Knochengewebes, die sog. Knochenerde, welche nach dem vollständigen Verbrennen der organischen Substanz als eine weisse, spröde Masse zurückbleibt, besteht überwiegend als Kalzium und Phosphorsäure, enthält aber auch Kohlensäure nebst untergeordneten Mengen Magnesium, Chlor und Fluor. Das Eisen, welches man in der Knochenasche gefunden hat, gehört, wie es scheint, nicht der eigentlichen Knochensubstanz, sondern der Ernährungsflüssigkeit oder den übrigen Bestandteilen der Knochen an. Das in Spuren vorkommende Sulfat rührt von der Chrondroitinschwefelsäure

rganische Grundwbstanz.

Hauptbetandteile.

Osseomukoid.

Knochen erde.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 19.

<sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 5 u. 7.

her (MÖRNER)<sup>1</sup>). Nach GABRIEL sind Kalium und Natrium wesentliche Bestandteile der Knochenerde, eine Angabe, die von Aron<sup>2</sup>) bestätigt worden ist.

Bezüglich der Art und Weise, wie die Mineralstoffe des Knochengewebes aneinander gebunden sind, gehen die Ansichten etwas auseinander. Das Chlor soll in apatitähnlicher Bindung vorkommen (CaCl<sub>2</sub>, 3 Ca<sub>5</sub>P<sub>2</sub>O<sub>8</sub>). Sieht man von dem Magnesium, dem Chlor und dem nach Gabriel nur spurenweise vorkommenden Fluor ab, so kann man sich denken, dass die übrigen Mineralstoffe die Verbindung 3 (Ca<sub>5</sub>P<sub>2</sub>O<sub>8</sub>)CaCO<sub>3</sub> darstellen. Nach Gabriel findet die Zusammensetzung der Knochen- und Zahnasche ihren einfachsten Ausdruck in der Formel (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> + Ca<sub>5</sub>HP<sub>5</sub>O<sub>13</sub> + aqu); in welcher 2—3 p. c. Kalk durch Magnesia, Kali und Natron und 4—6 p. c. Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor und Fluor vertreten sind.

Analysen der Knochenerde haben gelehrt, dass die Mineralbestandteile in einem ziemlich konstanten Mengenverhältnis, welches auch bei verschiedenen Tieren ziemlich dasselbe ist, zueinander stehen. Als Beispiele von der Zusammensetzung der Knochenerde werden hier folgende Analysen von ZALESKY 3) angeführt. 1000 Teile Knochenerde enthielten:

	Menschen	Ochsen	Schildkröten	Meerschweinchen	
Kalziumphosphat Ca <sub>3</sub> P <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	. 838,9	860,9	<b>859,</b> 8	873,8	
Magnesiumphosphat Mg <sub>3</sub> P <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	. 10,4	10,2	13,6	10,5	
Kalzium, an CO <sub>2</sub> , Fl und Cl gebunden		73,6	63,2	70,3	Zusamı
CO <sub>2</sub>	. 57.3	62,0	52,7	<u> –</u>	setzun; Knoci
Chlor	. 1,8	2,0	<u>-</u>	1,3	erd
Fluor <sup>4</sup> )		3.0	2.0	<u> </u>	

Bei dem Veraschen entweicht jedoch stets etwas CO<sub>2</sub>, so dass die Knochenasche nicht die gesamte CO<sub>2</sub> der Knochensubstanz enthält.

AD. CARNOT<sup>5</sup>) fand für die Asche der Knochen von Mensch, Ochs und Elefant folgende Zusammensetzung:

	Mens	Ochs	Elefant	
	Femur (Körper)	Femur (Kopf)	Femur	Femur
Kalziumphosphat	 874,5	878,7	857,2	900,3
Magnesiumphosphat .	 15,7	17,5	15,3	19,6
Kalziumfluorid	 3,5	3,7	4,5	4,7
Kalziumchlorid	 2,3	3,0	3,0	2,0
Kalziumkarbonat	 101,8	92,3	119,6	72,7
Eisenoxyd	 1,0	1,3	1,3	1,5

Die Menge der organischen Substanz der Knochen, als Gewichtsverlust beim Glühen berechnet, schwankt etwa zwischen 300—520 p. m. Diese Schwankungen erklären sich teils aus der Schwierigkeit, die Knochensubstanz durch Trocknen ganz wasserfrei zu erhalten, und teils durch den sehr wechselnden Gehalt verschiedener Knochen an Blutgefässen, Nerven, Marksubstanz u. dgl.

THE PERSON OF THE PERSON AND PROPERTY.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

Gabriel, ebenda 18, wo auch die einschlägige Literatur sich findet. Aron, Pflügers Arch. 106.

<sup>8)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 19.

Die Angaben über den Fluorgehalt sind streitig, vergl. HARMS, Zeitschr. f. Biologie
 JODBLAUER, ebenda 41.

<sup>5)</sup> Compt. rend. 114.

bstanz des webes

tochenmark.

Von einem wechselnden Gehalte an diesen Bildungen hängt wahrscheinlich auch nge der der ungleiche Gehalt an organischer Substanz, welchen man in den kompakten und spongiösen Teilen desselben Knochens, wie auch in Knochen von verschiedenen Entwickelungsperioden derselben Tierart gefunden hat, ab. Das Dentin, welches verhältnismässig reines Knochengewebe ist, enthält nur 260-280 p. m. organische Substanz, und nach HOPPE-SEYLER 1) ist es deshalb wahrscheinlich. dass die ganz reine Knochensubstanz eine konstante Zusammensetzung hat und nur etwa 250 p. m. organische Substanz enthält. Die Frage, ob diese Substanz mit der Knochenerde chemisch verbunden oder nur innig gemengt vorkomme, ist nicht entschieden.

Die Ernährungsflüssigkeit, welche die Masse des Knochens durchtränkt, hat man nicht isolieren können und man weiss nur, dass sie etwas Eiweiss und ausserdem auch etwas NaCl und Alkalisulfat enthält. Das gelbe Knochenmark enthält überwiegend Fett, welches aus Olein, Palmitin und Stearin besteht und welches nach ZINK<sup>2</sup>) von dem Fette anderer Körperteile desselben Tieres durch eine höhere Azetylzahl sich unterscheidet. Eiweiss hat man besonders in dem sogenannten roten Marke der spongiösen Knochen gefunden. Das Eiweiss besteht aus einem bei 47 bis 50°C gerinnenden Globulin (FORREST) und einem Nukleoproteid mit 1,6 p. c. Phosphor (HALLIBURTON)<sup>3</sup>), nebst Spuren von Albumin. Nach P. MÜLLER enthält das rote Mark Fibrinogen und soll die Bildungsstelle desselben sein (vergl. Kap. 6). Ausserdem enthält das Knochenmark sogen. Extraktivstoffe, wie Milchaäure, Hypoxanthin und Cholesterin, meistens aber Stoffe unbekannter Art.

Die verschiedene quantitative Zusammensetzung der verschiedenen Knochen

des Skeletts rührt wahrscheinlich von einem verschiedenen Gehalte derselben an anderen Bildungen, wie Knochenmark, Blutgefässen u. a. her. Derselbe Umstand bedingt auch allem Anscheine nach den grösseren Gehalt der spongiösen Knochenpartien an organischer Substanz, den kompakten gegenüber. Schrodt 4) hat an einem und demselben Tiere (Hund) vergleichende Analysen der verschiedenen Teile des Skeletts ausgeführt und dabei wesentliche Unterschiede gefunden. Der Wassergehalt der frischen Knochen schwankte zwischen 138 und 443 p. m. Die Knochen der Extremitäten und des Schädels enthielten 14 rammen- 138-222, die Rückenwirbel 168-443 und die Rippen 324-356 p. m. Wasser. Der Fettgehalt schwankte zwischen 13 und 269 p. m. Die grösste Fettmenge, 256-269 p. m., wurde in den langen, rohrförmigen Knochen gefunden, während in den kleinen, kurzen Knochen nur 13-175 p. m. Fett gefunden wurden. Die Menge der organischen Substanz, auf die frischen Knochen berechnet, war 150-300 p. m., und die Menge der Mineralbestandteile 290-563 p. m. Die grösste Menge Knochenerde wurde nicht, wie sonst allgemein angenommen worden ist, in dem Femur, sondern in den drei ersten Halswirbeln gefunden. Bei den Vögeln sind die Röhrenknochen reicher an Mineralsubstanzen als die platten Knochen (DÜRING), und den höchsten Gehalt daran hat man in dem Humerus gefunden (HILLER, DÜRING) 5).

rung der niedenen nochen Skeletts

<sup>1)</sup> Physiol. Chem. S. 102-104.

<sup>2)</sup> Vergl. Chem. Zentralbl. 1897. I. S. 296.

<sup>8)</sup> FORREST, Journ. of Physiol. 17; HALLIBURTON, ebenda 18.

<sup>4)</sup> Zit. nach MALYS Jahresber. 6.

<sup>5)</sup> HILLER, zit. nach MALYS Jahresber. 14; DÜRING, Zeitschr. f. physiol, Chem. 23.

Über die Zusammensetzung der Knochen in verschiedenen Altern liegen nur spärliche Angaben vor. Durch Analysen von E. Voit an Knochen von Zusammen Hunden und von Brubacher an Knochen von Kindern weiss man indessen, Knochen. dass das Skelett mit zunehmendem Alter ärmer an Wasser und reicher an Asche wird. Graffenberger 1) fand, dass bei Kaninchen höheren Alters, nämlich von 61/2 bis 71/2 Jahren, die Knochen nur 140-170 p. m. Wasser enthalten, während der Gehalt an Wasser in den Knochen ausgewachsener Kaninchen im Alter von 2-4 Jahren 200-240 p. m. beträgt. Die Knochen älterer Kaninchen sollen auch mehr kohlensaures und weniger phosphorsaures Kalzium enthalten.

Die Zusammensetzung der Knochen verschiedener Tierklassen ist nur wenig bekannt. Die Knochen der Vögel sollen im allgemeinen etwas mehr Wasser als die der Säugetiere enthalten und die Knochen der Fische sollen die wasserreichsten sein. Die Knochen der Knochen Fische und Amphibien enthalten umgekehrt eine grössere Menge organische Substauz. Die verschiede Knochen der Pachydermen und der Cetaceen sollen viel Kalziumkarbonat enthalten; die der ner Tiere körnerfressenden Vögel enthalten stets Kieselsäure. Die Knochenasche der Amphibien und Fische enthält Natriumsulfat. Die Knochen der Fische scheinen im allgemeinen mehr lösliche Salze als die anderer Tiere zu enthalten.

Um den Stoffwechsel der Knochen zu studieren, hat man eine Menge Fütterungsversuche mit kalkreicher, bezw. kalkarmer Nahrung ausgeführt. Die Ergebnisse sind aber oft zweideutig oder widersprechend gewesen. Auch die Versuche, den Kalk der Knochen durch andere alkalische Erden oder durch Tonerde zu substituieren, haben nicht eindeutige Resultate geliefert 2). Bei hin- Knochen. reichendem Gehalt an Kalzium und Phosphor in der Nahrung bleibt nach Aron 3) bei stark vermindertem Natrium- und gleichzeitig hohem Kaliumgehalt das Knochenwachstum hinter der Norm zurück. Nach dem Eingeben von Krapp hat man die Knochen der Versuchstiere nach einigen Tagen oder Wochen rot gefärbt gefunden; aber auch diese Versuche haben zu keinen sicheren Aufschlüssen über das Wachstum der Knochen oder den Stoffwechsel derselben geführt.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Rachitis und der Knochenerweichung, hat man angeblich in den Knochen ein Ossein gefunden, welches beim Sieden mit Wasser keinen typischen Leim gab. Sonst scheinen die pathologischen Verhältnisse hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung der Knochen und besonders auf das Verhältnis zwischen organischer und anorganischer Substanz einzuwirken. Bei Exostosen und Osteosklerosen ist der Gehalt gische Veränderungen. an organischer Substanz gewöhnlich vermehrt. In der Rachitis und der Osteomalazie ist die Menge der Knochenerde bedeutend vermindert. Durch Fütterung mit kalkarmer Nahrung hat man versucht, die Tiere rachitisch zu machen. Bei Versuchen an erwachsenen Tieren hat man hierbei einander widersprechende Versuchsergebnisse erhalten. Bei jungen, noch im Wachstum begriffenen Tieren

<sup>1)</sup> VOIT, Zeitschr. f. Biologie 16; BRUBACHER, ebenda 27; GRAFFENBERGER in MALYS Jahresber, 21.

<sup>2)</sup> Vergl. H. WEISKE, Zeitschr. f. Biologie 31.

<sup>3)</sup> PFLUGERS Arch. 106.

Wirkung kalksalzarmer Nahrung

Osteo-

malazie

hat Erwin Voit 1) dagegen durch Mangel an Kalksalzen in der Nahrung rachitisähnliche Veränderungen hervorrufen können. Bei erwachsenen Tieren wurden die Knochen zwar auch infolge des Mangels an Kalksalzen nach längerer Zeit verändert, aber sie wurden nicht weich, sondern nur dünner, osteoporotisch. Die Versuche, durch Zusatz von Milchsäure zu der Nahrung die Kalksalze aus den Knochen zu entfernen (HEITZMANN, HEISS, BAGINSKY) 3), haben ebenfalls zu nicht ganz eindeutigen Resultaten geführt. Dagegen hat Weiske durch Beigabe von verdünnter Schwefelsäure oder von Mononatriumphosphat zu dem Futter (vorausgesetzt, dass dieses selbst nicht eine alkalische Asche liefert) beim Schafe und Kaninchen den Mineralstoffgehalt der Knochen herabsetzen können. längerer und ausschliesslicher Verabreichung von Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (Cerealienkörner), hat WEISKE ferner selbst bei ausgewachsenen Herbivoren eine Verarmung der Knochen an Mineralsubstanzen beobachtet<sup>3</sup>). Einige Forscher waren übrigens der Ansicht, dass in der Rachitis und ebenso in der Osteomalazie eine Auflösung der Kalksalze durch Milchsäure in den Knochen geschehe. Man berief sich hierbei auf den Umstand, dass O. Weber und C. Schmidt ) in der zystenartig veränderten Knochensubstanz der osteomalazischen Knochen Milchsäure gefunden haben.

Gegen die Möglichkeit, dass bei der Osteomalazie Kalksalze von der Milchsäure gelöst und aus den Knochen weggeführt werden, haben hervorragende Forscher sich ausgesprochen. Sie haben nämlich hervorgehoben, dass die von der Milchsäure gelösten Kalksalze bei der Neutralisation der Säure durch das alkalische Blut sich wieder ausscheiden müssen. Ein solcher Einwand ist jedoch von keiner grösseren Bedeutung, weil das alkalische Blutserum in nicht geringem Grade die Fähigkeit, Erdphosphate in Lösung zu halten, hat. Gegen die Annahme einer Lösung der Kalksalze durch Milchsäure bei der der Osteomalazie sprechen dagegen entschieden die Untersuchungen von LEVY 5). hat nämlich gefunden, dass das normale Verhältnis 6 PO4: 10 Ca auch bei der Osteomalazie in allen Teilen der Knochen erhalten geblieben ist, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn eine Lösung der Knochenerde durch Die Abnahme der Phosphate erfolgt in demselben eine Säure stattfände. quantitativen Verhältnisse, wie die der Karbonate, und bei der Osteomalazie geschieht also nach Levy der Knochenabbau nach Art einer wirklichen Entkalkung, indem ein Molekül des Phosphatkarbonates nach dem andern entfernt wird.

In der Rachitis hat man eine zwischen 664 und 811 p. m. schwankende Menge organischer Substanz gefunden. Die Menge der anorganischen Stoffe war 189-336 p. m. Diese

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 16.

HRITZMANN, MALYS Jahresber. 3, S. 229; Zeitschr. f. Biologie 12; BAGINSKY, VIRCHOWS Arch. 87.

<sup>3)</sup> Vergl. Malys Jahresber. 22; ferner Weiske, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 und Zeitschr. f. Biologie 31.

<sup>4)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ: Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

Zahlen beziehen sich, wie leicht ersichtlich, auf wasserfreie Substanz. Nach BRUBACHER sind rachitische Knochen reicher an Wasser und ärmer an Mineralstoffen, insbesondere Kalziumphosphat, als die Knochen gesunder Kinder. Das für die Rachitis charakteristische liegt jedenfalls in einer Abnahme der Mineralbestandteile. Der Rachitis gegenüber zeichnet sich die Osteomalazie nicht selten durch einen bedeutenden Fettgehalt der Knochen, 230—290 p. m., aus; im übrigen scheint aber die Zusammensetzung so sehr zu schwanken, dass die Analysen nur wenig belehrend sind. In einem Falle von Osteomalazie fand CHABRIɹ) in einem Knochen einen grösseren Gehalt an Magnesium wie an Kalzium. Die Asche enthielt nämlich 417 p. m. Phosphorsäure, 222 p. m. Kalk, 269 p. m. Magnesia und 86 p. m. Kohlensäure. Andere Forscher haben dagegen bedeutend mehr Kalzium als Magnesium gefunden.

Das Zahngewebe schliesst sich in chemischer Hinsicht an das Knochengewebe nahe an.

Von den drei Hauptbestandteilen der Zähne, dem Dentin, dem Schmelze und dem Zement ist der letztgenannte Bestandteil, das Zement, als echtes Knochengewebe zu betrachten und als solches gewissermassen schon besprochen worden. Das Dentin hat, der Hauptsache nach, dieselbe Zusammensetzung wie das Knochengewebe, ist aber etwas ärmer an Wasser. Die organische Substanz gibt beim Kochen Leim, dabei werden aber die Zahnröhren nicht gelöst und sie können demnach nicht aus Kollagen bestehen. In dem Dentin hat man 260 bis 280 p. m. organische Substanz gefunden. Der Schmelz ist eine Epithelial- Das bildung mit grossem Reichtum an Kalksalzen. Der Natur und Abstammung des Schmelzes entsprechend liefert die organische Substanz desselben keinen Der vollständig ausgebildete Schmelz ist das wasserärmste, härteste und an Mineralstoffen reichste Gewebe des Körpers. Bei erwachsenen Tieren enthält er fast kein Wasser, und der Gehalt an organischer Substanz beträgt nach verschiedenen Angaben 20-40-68 p. m. Das Mengenverhältnis des Kalziums und der Phosphorsäure ist nach HOPPE-SEYLERS Analysen etwa dasselbe wie in der Knochenerde. Der Gehalt an Chlor ist nach HOPPE-SEYLER ein auffallend hoher, 0,3-0,5 p. c., während Bertz<sup>2</sup>) die Asche des Schmelzes fast chlorfrei und die des Dentins sehr arm an Chlor fand.

CARNOT<sup>8</sup>), welcher das Dentin des Elefanten untersucht hat, fand in der Asche desselben 4,3 p. m. Kalziumfluorid. In dem Elfenbein fand er nur 2,0 p. m. Das Dentin des Elefanten ist reich an Magnesiumphosphat, was in noch höherem Grade von dem Elfenbein gilt.

Der Gehalt an Fluor ist nach Gabriel sehr gering und beträgt in Rinderzähnen höchstens 1 p. m. Er ist weder in den Zähnen überhaupt noch in dem Schmelze grösser als in den Knochen<sup>4</sup>). Nach Gabriel ist ferner in dem Phosphate im Schmelze eine auffällig geringe, im Zahnbein eine auffällig grosse Menge von Kalk durch Magnesia ersetzt. Dies steht mit der Angabe von Bertz im Einklange, derzufolge das Dentin etwa doppelt so viel Magnesia als der Schmelz enthält.

Ŀ

<sup>1)</sup> CHABRIÉ, Les phenomènes chim. de l'ossification, Paris 1895, S. 65.

<sup>2)</sup> Vergl. MALYS Jahresber. 80.

<sup>8)</sup> Compt. rend. 114.

<sup>4)</sup> Vergl. Fussnote 4, S. 437.

# IV. Das Fettgewebe.

Die Membran der Fettzellen widersteht der Einwirkung von Alkohol und Äther. Sie wird weder von Essigsäure noch von verdünnten Mineralsäuren gelöst, löst sich aber in künstlichem Magensaft. Vielleicht besteht sie aus einer dem Elastin nahe verwandten Substanz. Der Inhalt der Fettzellen besteht ausser von Fett von einem gelben Farbstoff, welcher beim Abmagern weniger rasch als das Fett schwindet, weshalb auch das Unterhautzellgewebe sehr magerer Leichen eine dunkelorangerote Farbe hat. Die nach vollständigem Verschwinden des Fettes zurückbleibenden fettarmen oder fast fettfreien Zellen, die "serumhaltigen Fettzellen", haben wie es scheint ein eiweisshaltiges, wasserreiches Protoplasma. Das Fettgewebe ist reich an fettspaltendem Enzym und Katalase (vergl. Kap. 1).

Das Fettgewebe enthält um so weniger Wasser je reicher an Fett es ist. Schulze und Reinecke<sup>1</sup>) fanden in 1000 Teilen

Fettgewebe

			Wasser	Membrane	Fett
Fettgewebe	vom	Ochsen	99,7	16,6	883,7
		Schaf	104,8	16,4	878,8
		Schwein	64.4	13.6	922.0

Das in den Fettzellen enthaltene Fett besteht hauptsächlich aus Triglyzeriden der Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. Ausserdem kommen besonders in gewissen Fetten auch Glyzeride anderer Fettsäuren vor (vergl. Kap. 4). In allem Tierfett sind übrigens, wie zuerst von Fr. Hofmann<sup>2</sup>) besonders gezeigt wurde, auch freie, nicht flüchtige Fettsäuren in geringer Menge vorhanden.

Das Menschenfett ist verhältnismässig reich an Olein, dessen Menge im Fette des Unterhautfettgewebes 70-80 p. c. und etwas darüber beträgt<sup>3</sup>). Bei Neugeborenen ist es ärmer an Ölsäure als beim Erwachsenen (Knöpfelmacher, Siegert, Jaeckle); der Gehalt an Olein nimmt aber bis gegen Ende des ersten Jahres zu, wo er etwa derselbe wie beim Erwachsenen ist. Die Zusammensetzung des Fettes ist übrigens beim Menschen wie bei verschiedenen Individuen derselben Tierart eine ziemlich wechselnde, was wohl mit der Nahrung im Zusammenhange steht. Nach den Untersuchungen von Henriques und Hansen ist das Fett des Unterhautfettgewebes reicher an Olein als das der inneren Organe, was auch Leick und Winkler<sup>4</sup>) beobachtet haben. Bei Tieren mit einem dicken Unterhautfettpolster sollen nach Henriques und Hansen die äusseren Schichten desselben reicher an Olein als die inneren sein. Das Fett der kaltblütigen Tiere ist besonders reich an Olein. Bei den Haustieren hat das Fett nach Amthor und Zink eine weniger ölartige Konsistenz und eine

Fett verschiedener Gewebe,

<sup>1)</sup> Aunal, d. Chem. u. Pharm. 142.

<sup>2)</sup> Ludwig-Festschrift 1874.

<sup>3)</sup> Vergl, JAECKLE, Zeitschr, f. physiol, Chem. 36 (Literatur).

<sup>4)</sup> Knöpfelmacher, Jahrbuch f. Kinderheilkunde (N. F.) 45 (ältere Literatur); Siegert, Hofmeisters Beiträge 1; Jaeckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36 (Literatur); Henriques u. Hansen, Skand. Arch. f. Physiol. 11; Leick u. Winkleb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48.

niedrigere Jod- und Azetylzahl als bei den entsprechenden, wild lebenden Tieren. Unter pathologischen Verhältnissen kann das Fett recht bedeutende Schwankungen zeigen. Das Fett der Lipome scheint nach JAECKLE etwas ärmer an Lezithin als anderes Fett zu sein.

Die Eigenschaften des Fettes im allgemeinen und der drei wichtigsten Fettarten insbesondere sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, weshalb auch das Hauptinteresse hier an die Entstehung des Gewebefettes sich anknüpft.

Die Abstammung des Fettes im Organismus kann eine verschiedene mung des Fettes. sein. Das Fett des Tierkörpers kann nämlich teils aus resorbiertem, in den Geweben deponiertem Nahrungsfett und teils aus in dem Organismus aus anderen Stoffen, Eiweisskörpern oder Kohlehydraten, entstandenem Fett bestehen.

Dass das im Darmkanale resorbierte Fett der Nahrung von den Geweben zurückgehalten werden kann, ist auf verschiedene Weise gezeigt worden. RAD-ZIEJEWSKI, LEBEDEFF und MUNK haben Hunde mit fremdem Fett, wie Leinöl, Hammeltalg und Rüböl gefüttert und danach das verfütterte Fett in den Geweben wiedergefunden. HOFMANN liess Hunde so lange hungern, bis sie anscheinend ihr eigenes Körperfett verloren hatten, und fütterte sie dann mit grossen Mengen Fett und nur wenig Eiweiss. Da die Tiere später getötet wurden, fand er in ihnen eine so grosse Menge Fett, dass sie, eine Fettbildung von Eiweiss angenommen, lange nicht von dem aufgenommenen Eiweiss hätte gebildet sein können, sondern zum wesentlichen Teil von dem mit der Nahrung aufgenommenen Fette herrühren musste. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Verhaltens Ursprung des Fettes des resorbierten Fettes im Organismus gelangten auch PETTENKOFER und Vorr im Terer. in ihren nach einer anderen Methode ausgeführten Versuchen. MUNK hat auch gefunden, dass bei Verfütterung von freien Fettsäuren diese ebenfalls in den Geweben abgelagert werden, aber nicht als solche, sondern erst nachdem sie auf dem Wege vom Darme zum Ductus thoracicus eine Synthese mit Glyzerin zu Neutralfett erfahren haben, und endlich ist der Zusammenhang zwischen Nahrungs- und Körperfett von anderen, namentlich von Rosenfeld, erwiesen worden. In neuerer Zeit haben ferner CORONEDI und MARCHETTI und besonders WINTER-NITZ 1) gezeigt, dass auch jodiertes Fett aus dem Darmkanale aufgenommen wird und in den verschiedenen Organen zum Ansatz gelangen kann,

Als Mutterstoffe des im Organismus gebildeten Fettes können die Eiweissstoffe und die Kohlehydrate in Betracht kommen.

Einen Beweis für die Fettbildung aus Eiweiss hat man in der Entstehung des sogen. Leichenwachses, Adipocire, einer aus reichlichen Mengen Fettsäuren, Ammoniak- und Kalkseifen bestehenden Masse, in welche eiweissreiche Leichenteile bisweilen umgewandelt werden sehen wollen. Beweiskraft dieser Beobachtung ist jedoch vielfach angezweifelt worden, und man

<sup>1)</sup> CORONEDI u. MARCHETTI, zit, bei WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; im übrigen kann bezüglich der Literatur über Fettbildung auf ROSENFELD; Fettbildung, in Ergebnisse der Physiologie 1, Abt. 1 verwiesen werden.

Leichen-

hat die Entstehung des Leichenwachses in verschiedener Weise zu erklären versucht. Nach den Untersuchungen von Kratter und K. B. Lehmann will es jedoch scheinen, als ware es auf experimentellen Wege gelungen, eiweissreiche tierische Gewebe (Muskeln) durch anhaltende Einwirkung von Wasser in Leichenwachs umzuwandeln. Abgesehen davon, dass, wie Salkowski gezeigt hat, bei der Entstehung des Leichenwachses das Fett selbst in der Weise sich beteiligen kann, dass das Olein unter Bildung von festen Fettsäuren sich zersetzt, ist hierbei aber zu bedenken, dass bei der Leichenwachsbildung niedere Organismen unzweifelhaft mitbeteiligt sind. Aus diesen und anderen Gründen ist auch die Beweiskraft des Leichenwachses für eine Fettbildung aus Eiweiss von mehreren Forschern bestritten worden.

bildung aus Eiweiss war die Fettdegeneration. Besonders auf Grund der Untersuchungen von BAUER an Hunden und LEO an Fröschen hatte man nämlich angenommen, dass wenigstens bei der akuten Phosphorvergiftung eine Fettdegeneration mit Fettbildung auf Kosten des Eiweisses geschieht. Sowohl gegen diese älteren wie gegen die neueren, von Polimanti ausgeführten Untersuchungen, welche eine Fettbildung aus Eiweiss bei der Phosphorvergiftung beweisen sollen, sind indessen von PFLUGER so schwer wiegende Einwendungen erhoben worden, dass man eine solche Fettbildung nicht als bewiesen betrachten kann. Neuere Untersuchungen von Athanasiu, Taylor, Schwalbe und anderen Forschern,

namentlich von Rosenfeld 1) haben es dann wahrscheinlich gemacht, dass hierbei keine Fettneubildung aus Eiweiss, sondern vielmehr eine Fetteinwanderung

Einen anderen, mehr direkten Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss

Ein anderer, der pathologischen Chemie entlehnter Beweis für eine Fett-

(ROSENFELD) stattfindet.

hat Hofmann zu liefern versucht. Er experimentierte mit Fliegenmaden. Einen Teil derselben tötete er und bestimmte deren Gehalt an Fett, Den Rest liess er in Blut, dessen Gehalt an Fett ebenfalls bestimmt worden, sich entwickeln, tötete sie nach kurzer Zeit und analysierte sie dann. Er fand dabei in ihnen 7 bis 11 mal so viel Fett als die anfangs analysierten Maden und das Blut Pettbildung zusammen enthalten hatten. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat indessen PFLUGER 2), wie es scheint mit Recht, die Einwendung gemacht, dass in dem Blute unter diesen Verhältnissen ungeheuere Mengen von niederen Pilzen sich entwickeln, welche den Maden als Nahrung dienen und welche in ihren Zellenleibern Fette und Kohlehydrate aus den verschiedenen Bestandteilen des Blutes und dessen Zersetzungsstoffen gebildet haben können.

> Als ein schwerwiegender Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss sind die Untersuchungen von Pettenkofer und Vort oft angeführt worden. Diese

Fettdegenera-

aus Eiweiss

<sup>1)</sup> BAUER, Zeitschr. f. Biologie 7; LEO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; POLIMANTI, PFLCGERS Arch. 70; PFLCGER, ebenda 51 (Literatur über Fettbildung ans Eiweiss) und 71, ATHANASIU, ebenda 74: TAYLOR, Journ. of experim. Medicine 4, siehe im übrigen Fussnote 1, S. 283.

<sup>2)</sup> Vergl. ROSENFELD, Fettbildung. Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1.

Forscher fütterten Hunde mit grossen Mengen möglichst fettarmen Fleisches und fanden dabei in den Exkreten sämtlichen Stickstoff, aber nur einen Teil des Kohlenstoffes wieder. Zur Erklärung von diesem Verhalten hat man die Fettbildung Annahme gemacht, dass das Eiweiss im Organismus in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Teil sich spalte, von denen jener zuletzt in die stickstoffhaltigen Endprodukte, Harnstoff u. a. zerfallen, dieser dagegen im Organismus als Fett zurückgehalten werden soll (PETTENKOFER und Voit).

Durch eine eingehende Kritik der von Pettenkofer und Vort ausgeführten Versuche und eine sorgfältige Umrechnung ihrer Bilanzrechnungen ist indessen Pflüger zu der Ansicht gelangt, dass diese, vor einer langen Reihe von Jahren ausgeführten und für die damalige Zeit gewiss sehr verdienstvollen Untersuchungen mit gewissen Mängeln behaftet sind und eine Fettbildung aus Eiweiss nicht beweisen. Gegen diese Untersuchungen macht er besonders geltend, dass die genannten Forscher von einer unrichtigen Annahme über die Elementarzusammensetzung des Fleisches ausgegangen sind, und dass der Gehalt an Stickstoff von ihnen zu niedrig, der Gehalt an Kohlenstoff dagegen zu Fettbildung hoch angenommen wurde. Das Verhältnis von Stickstoff zu Kohlenstoff im fettarmen Fleische wurde nämlich von Vort gleich 1:3,68 angenommen, während es nach Pflüger für fettfreies Fleisch nach Abzug des Glykogens gleich 1: 3,22 und nach RUBNER ohne Abzug des Glykogens gleich 1: 3,28 ist. Durch Umrechnung der Versuche mit diesen Koeffizienten kommt Pflüger zu dem Schluss, dass die Annahme einer Fettbildung aus Eiweiss in ihnen keine Stütze findet.

Diesen Einwendungen gegenüber haben allerdings E. Vort und M. CREMER durch neue Fütterungsversuche eine Fettbildung aus Eiweiss zu beweisen versucht, aber auch die Beweiskraft dieser neuen Untersuchungen wird von Pflüger in Abrede gestellt. In einem von Kumagawa 1) an einem Hunde ausgeführten Fütterungsversuch mit fettarmem Fleisch (von bekanntem Gehalt an Ätherextrakt, Glykogen, Stickstoff, Wasser und Asche) konnte ebenfalls eine Fettbildung aus Eiweiss nicht konstatiert werden. Nach KUMAGAWA hat der Tierkörper unter normalen Verhältnissen keine Fähigkeit, Fett aus Eiweiss zu bilden.

Von mehreren französischen Forschern, unter denen besonders CHAUVEAU, GAUTIER und KAUFMANN<sup>2</sup>) zu nennen sind, wird indessen eine Fettbildung aus Eiweiss als etwas fast sicher Bewiesenes angenommen. Namentlich KAUFMANN Fettbildung hat nach einer, in einem folgenden Kapitel (18) erwähnten Methode, welche das Studium der Stickstoffausscheidung und des respiratorischen Gaswechsels mit Berücksichtigung der gleichzeitigen Wärmebildung gestattet, weitere Beweise für diese Ansicht zu liefern versucht.

<sup>1)</sup> Vergl. ROSENFELD, Ergebnisse der Physiologie I., Abt. 1.

<sup>2)</sup> KAUFMANN, Arch. de Physiologie (5) 8, wo auch die Arbeiten von CHAUVRAU u. GAUTIER zitiert sind.

sttbildung 16 Eiweiss. Wenn man allgemein annimmt, dass Kohlehydrate, sowohl Glykogen wie Zucker, aus Eiweiss entstehen können, kann die Möglichkeit einer indirekten Fettbildung aus Eiweiss mit einem Kohlehydrate als Zwischenstufe selbstverständlich nicht in Abrede gestellt werden. Für eine direkte Fettbildung aus Eiweiss, ohne Kohlehydrate als Zwischenstufe, sind aber bisher keine strenge bindenden Beweise angeführt worden.

Nach Chauveau und Kaufmann soll bei der direkten Fettbildung aus Eiweiss das Fett neben Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als ein Zwischenprodukt bei der Oxydation des Eiweisses entstehen, während Gautier dagegen eine Fettbildung aus Eiweiss durch Spaltung ohne Sauerstoffaufnahme annimmt. Wenn überhaupt Fett aus Eiweiss im Tierkörper entsteht, ist es wahrscheinlich, dass es bei der Fettbildung nicht um eine Abspaltung von Fett aus Eiweiss, sondern vielmehr um eine Synthese aus primär entstandenen, kohlenstoffärmeren Spaltungsprodukten des Eiweisses sich handelt.

Eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper wurde zuerst von LIEBIG angenommen. Diese Ansicht wurde aber eine Zeitlang bekämpft, und man war damals allgemein der Meinung, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten nicht nur unbewiesen, sondern auch unwahrscheinlich sei. Den von Liebig beobachteten und bewiesenen, unzweifelhaft grossen Einfluss der Kohlehydrate auf die Fettbildung suchte man durch die Annahme zu erklären, dass die letzteren statt des resorbierten oder aus dem Eiweiss gebildeten Fettes verbrannt wurden und also eine das Fett ersparende Wirkung haben würden. Durch eine Menge von Fütterungsversuchen mit einseitig kohlehydratreicher Nahrung, von Lawes und Gilbert, Soxhlet, Tscherwinsky, Meissl und STROMER (an Schweinen), B. SCHULTZE, CHANIEWSKI, E. VOIT und C. LEHMANN (an Gänsen), J. Munk, Rubner und Lummert 1) (an Hunden), scheint es indessen nunmehr ganz sicher bewiesen zu sein, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten wirklich vorkommt. Die Art und Weise, wie diese Fettbildung zustande kommt, ist jedoch unbekannt. Da in den Kohlehydraten keine so vielgliederigen Kohlenstoffketten wie in den Fettarten enthalten sind, muss die Fettbildung aus den Kohlehydraten eine Synthese sein, bei welcher, da die Gruppe CHOH hierbei in CH, übergeführt wird, auch eine Reduktion statt-

ntstehung der Fettsäuren.

ettbildung

us Kohleydraten

In Analogie mit der Ansicht Nenckis über die Buttersäuregärung, wonach aus dem Zucker Milchsäure und aus dieser CO<sub>2</sub>H<sub>2</sub> und Azetaldehyd (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) entstehen, aus welchem letzteren dann, unter Vereinigung von zwei Molekülen, die Buttersäure entstehen soll, hat Magnus-Levy<sup>2</sup>) die Fettsäurebildung aus Kohlehydraten im Tierkörper durch Synthese aus dem Aldehyde und Reduktion

<sup>1)</sup> LAWES U. GILBERT, Philos. Transact. 1859, Part. 2; SOXHLET, vergl. MALYS Jahresber. 11; TSCHERWINSKY, ebenda 13; MEISSL U. STROMER, Wien. Sitzungsber. 88, Abt. 3; SCHULTZE, MALYS Jahresber. 11; CHANIEWSKI, Zeitschr. f. Biologie 20; VOIT U. LEHMANN, vergl. C. VOIT, Sitzungsber. d. k. bayer. Akad. d. Wissensch. 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. 101; RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 22; LUMMERT, PFLÜGERS Arch. 71.

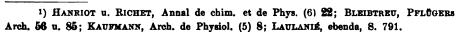
<sup>2)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

zu erklären versucht. Man könnte sich nämlich nach ihm den Vorgang in etwa folgender Weise vorstellen: a  $9 C_8 H_6 O_8 = 9 C_2 H_4 O + 9 H_2 + 9 CO_2$  und **b**  $9 C_2 H_4 O + 7 H_2 = C_{18} H_{36} O_2$  (Stearinsäure) +  $7 H_2 O$ .

Nach Verfütterung von sehr grossen Kohlehydratmengen hat man in einzelnen Fällen die Relation zwischen eingeatmetem Sauerstoff und ausge-Respirat atmeter Kohlensäure, d. h. den respiratorischen Quotienten  $\frac{CO_2}{O}$ , grösser 1 gefunden (HANRIOT und RICHET, BLEIBTREU, KAUFMANN, LAULANIÉ1). Man

erklärt dies durch die Annahme, dass hierbei unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser, ohne Aufnahme von Sauerstoff, Fett aus den Kohlehydraten gebildet wird. Dieses Ansteigen des respiratorischen Quotienten rührt übrigens zum Teil auch von der gesteigerten Verbrennung der Kohlehydrate her.

Bei sehr fettreicher Nahrung werden reichliche Mengen Fett in das Fettgewebe abgelagert, um bei unzureichender Nahrung rasch verbraucht zu werden; und es ist sehr wahrscheinlich, dass hierbei die Lipase von Bedeutung ist, denn Loevenhart<sup>2</sup>) hat gefunden, dass überall im Körper, wo Fett in reichlicher Menge abgelagert ist, auch Lipase in reichlicher Menge vorkommt. gibt auch kaum irgend eines der verschiedenen Gewebe, welches während des Hungerns so rasch abnimmt wie das Fettgewebe. In diesem Gewebe hat der Aufgab Organismus ein Depot, in welches ein als Kraftquelle dienender äusserst wichtiger Nährstoff bei reichlicher Nahrungszufuhr abgelagert und von welchem er bei unzureichender Nahrung, in dem Masse wie es nötig ist, wieder abgegeben wird. Dass das Fettgewebe, abgesehen von dieser Bedeutung, auch als schlechter Wärmeleiter ein wichtiges Mittel zur Regulierung der Wärmeverluste des Körpers darstellt, ist ebenso einleuchtend, wie es offenbar ist, dass das Fettgewebe als Ausfüllungsmittel gewisser Höhlen und als Schutzmittel gewisser innerer Organe von der grössten Bedeutung sein muss.



<sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 6.



### Elftes Kapitel.

#### Die Muskeln.

## Quergestreifte Muskeln.

Beim Studium der Muskeln muss die Hauptaufgabe der physiologischen Chemie die sein, die verschiedenen morphologischen Elemente des Muskels zu isolieren und jedes Element für sich zu untersuchen. Des komplizierten Baues des Muskels wegen ist dies jedoch bisher fast gar nicht möglich gewesen, und bis auf einige wenige mikrochemische Reaktionen hat man sich bisher mit der Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Muskelfaser als Ganzes begnügen müssen.

Jedes Muskelrohr und jede Muskelfaser besteht aus einer Hülle, dem Sarkolemma, welches aus einer elastinähnlichen Substanz zu bestehen scheint, und einem eiweissreichen Inhalt. Dieser letztere, welcher im Leben kontraktionsfähig ist, reagiert bei dem lebenden, ruhenden Muskel alkalisch oder richtiger amphoter mit vorherrschender Wirkung auf rotes Lackmuspapier. RÖHMANN hat gefunden, dass der frische, ruhende Muskel für rotes Lackmoid eine alkalische und für braunes Kurkumapapier eine saure Reaktion zeigt. Aus dem Verhalten dieser Farbstoffe zu verschiedenen Säuren und Salzen zieht er ferner den Schluss, dass in dem frischen Muskel die Alkaleszenz für Lackmoid durch saures kohlensaures Alkali, Diphosphat und wahrscheinlich auch durch die Alkaliverbindungen von Eiweisskörpern, die saure Reaktion für Curcuma dagegen hauptsächlich durch Monophosphat bedingt ist. Der tote Muskel reagiert sauer, oder richtiger: die Azidität für Curcuma nimmt beim Absterben des Muskels zu, die Alkaleszenz für Lackmoid dagegen ab. Der Unterschied rührt von einem grösseren Gehalte des toten Muskels an Monophosphat her, und nach Röhmann findet sich weder in dem einen noch in dem anderen Falle freie Milchsäure vor 1).

halt der fuskelröhren.

<sup>1)</sup> Die Angaben über die Reaktion des Muskels gegen Indikatoren und die Ursache derselben sind streitig. Man vergl. hierüber: RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 50 u. 55, und HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81 u. 88. In diesen Aufsätzen findet man auch die einschlägige Literatur.

Sieht man von den noch etwas streitigen Angaben über die feinere Struktur des Muskels ab, so kann man in den quergestreiften Muskelröhren zwischen zwei Hauptbestandteilen unterscheiden, der doppelt brechenden, anisotropen, und der einfach brechenden, isotropen, Substanz. Behandelt man die Muskelfaser mit eiweisslösenden Reagenzien, wie verdünnter Salzsäure, Sodalösung oder Magensaft, so quillt sie stark und zerfällt in Querscheibchen "Bowmans Discs". Verhalten Bei der Einwirkung von Alkohol, Chromsäure, siedendem Wasser oder im all- fasern zu Reagenzien gemeinen von solchen Reagenzien, welche eine Schrumpfung hervorrufen, zerfällt die Faser der Länge nach in Fibrillen; und diese Verhältnisse zeigen also, dass in dem Bau der Muskelfasern mehrere, chemisch differente Substanzen verschiedener Löslichkeit eingehen.

Als Hauptbestandteil der aus doppeltbrechender Substanz bestehenden Querscheibchen gibt man gewöhnlich einen Eiweisskörper, das Myosin, an, während die isotrope Substanz die Hauptmasse der übrigen Eiweissstoffe des Muskels wie auch wenigstens die Hauptmasse der Extraktivstoffe desselben enthalten soll. Nach einer Beobachtung Danilewskys, die von J. Holmgren 1) Beziehungen der bestätigt wurde, kann man indessen mit einer 5 prozentigen Salmiaklösung das Eiweiss. Myosin vollständig aus dem Muskel extrahieren, ohne die Struktur desselben zu Struktur verändern, was der obigen Annahme widerspricht. Nach DANILEWSKY soll die Struktur des Muskels wesentlich an die Gegenwart einer anderen, eiweissartigen, in Salmiaklösung nur quellenden, aber nicht löslichen Substanz gebunden sein. Für den Bau des Muskels dürften jedenfalls unter allen Umständen die Eiweisskörper desselben, welche auch die Hauptmasse seiner festen Stoffe darstellen, von der grössten Bedeutung sein.

#### Eiweisskörper des Muskels.

Wie das Blut eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Blutplasma, enthält, welches unter Abscheidung von Fibrin eine nicht gerinnbare Flüssigkeit, das Blutserum, liefert, so enthält auch der lebende Muskel, wenigstens bei Kaltblütern, wie dies zuerst von KÜHNE gezeigt worden, eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Muskelplasma, welches unter Abscheidung eines Eiweisskörpers, des Myosins, gerinnt und dann ebenfalls ein Serum liefert. Diejenige noch gerinnbare Flüssigkeit, welche durch Auspressen aus dem lebenden Muskel erhalten wird, nennt man Muskelplasma, diejenige dagegen, welche man aus dem toten Muskel erhält, wird Muskelserum genannt. Diese zwei Flüssigkeiten enthalten aber wenigstens zum Teil verschiedene Eiweisskörper.

Muskel-

Das Muskelplasma wurde zuerst von KÜHNE aus Froschmuskeln und später nach derselben Methode von Halliburton aus Muskeln warmblütiger Tiere, besonders Kaninchen, dargestellt. Das Prinzip der Methode ist folgendes. Unmittelbar nach dem Töten des Tieres wird aus den Muskeln das Blut mittelst Durchleitens einer stark abgekühlten Kochsalzlösung von 5-6 p. m. ausge-

.

1.1

ŕ

<sup>1)</sup> DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; J. HOLMGREN, MALYS Jahresber. 23. Hammarsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage. 29

Muskeiplasma.

Muskel-

plasma

waschen. Dann lässt man die schleunigst zerschnittenen Muskeln schnell durchfrieren, so dass sie in gefrorenem Zustande zu einer feinen Masse "Muskelschnee" zerrieben werden können. Diese Masse wird nun in der Kälte stark gepresst, und die dabei abtropfende Flüssigkeit wird als Muskelplasma bezeichnet. Nach v. FÜRTH 1) ist indessen das Abkühlen oder Gefrierenlassen nicht notwendig. Es ist genügend, die wie oben blutfrei gemachten Muskeln, auch von Warmblütern, mit Kochsalzlösung von 6 p. m. zu extrahieren.

Das Muskelplasma stellt eine, bei verschiedenen Tieren etwas verschieden, gelblich bis bräunlich gefärbte Flüssigkeit von alkalischer Reaktion dar. Das Muskelplasma des Frosches gerinnt langsam spontan bei etwas über 0°C, rasch dagegen bei Körpertemperatur. Das Muskelplasma der Säugetiere gerinnt dagegen nach v. Fürth selbst bei Zimmertemperatur sehr langsam und so spärlich, dass es kaum von einem, der Blutgerinnung vergleichbaren Vorgange die Rede sein kann. Es kann sogar fraglich sein, ob es überhaupt bei den Warmblütern ein wahres Muskelplasma gibt, bezw., ob die aus solchen Muskeln bisher gewonnene Flüssigkeit das unveränderte Plasma des lebenden Muskels repräsentiert. Nach Kühne und v. Fürth bleibt die Reaktion bei der Gerinnung alkalisch, während sie nach Halliburton, Stewart und Sollmann dagegen sauer wird. Nach der älteren Ansicht besteht das Gerinnsel aus einem Globulin, dem Myosin, nach v. Fürth besteht es dagegen aus zwei geronnenen Eiweissstoffen, dem Myosinfibrin und dem Myogenfibrin.

Eiweissstoffe. Die Lehre von den Eiweissstoffen des Muskels wie auch die Nomenklatur der letzteren ist in neuerer Zeit sehr verändert worden, und es ist nunmehr fraglich, ob bei den Warmblütern ein wesentlicher Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des Muskelplasmas und des Muskelserums besteht. Trotzdem dürfte es bei der unklaren Lage dieser Frage fortwährend angemessen sein, die Eiweissstoffe des toten Muskels und diejenigen des sogen. Muskelplasmas gesondert zu besprechen.

Biweissstoffe, Die Eiweissstoffe des toten Muskels sind teils löslich in Wasser oder verdünnten Salzlösungen, teils sind sie darin unlöslich. Zu der ersten Gruppe gehören das Myosin und Muskulin und ferner die nur in sehr unbedeutender Menge vorkommenden, vielleicht nur von rückständiger Lymphe herrührenden zwei Stoffe, Myoglobulin und Myoalbumin. Zu der zweiten Gruppe gehören die Stromasubstanzen des Muskelrohres.

Myosin.

Das Myosin, welches von KÜHNE entdeckt wurde, bildet die Hauptmasse der löslichen Eiweisskörper des toten Muskels, und man hat es früher allgemein als das wesentliche Gerinnungsprodukt des Muskelplasmas betrachtet. Mit dem Namen Myosin bezeichnete aber KÜHNE, wie es scheint, auch die Muttersubstanz des Plasmagerinnsels, und diese Muttersubstanz hat man auch bisweilen als den

<sup>1)</sup> Vergl. KÜHNE, Untersuchungen über das Protoplasma, Leipzig 1864, S. 2; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 8; v. FÜRTH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 86 u. 87; HOPMEISTERS Beiträge 3 und Ergebnisse der Physiol. 1, Abt. 1; STEWART u. SOLLMANN, Journ. of Physiol. 24.

Hauptbestandteil des kontraktilen Protoplasmas betrachtet. Die Angaben über das Vorkommen von Myosin in anderen Organen als den Muskeln scheinen indessen einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein. Die Menge des Myosins in den Muskeln verschiedener Tiere soll nach Danilewsky 1) zwischen 30-110 p. m. schwanken.

Das Myosin, wie man es aus toten Muskeln erhält, ist ein Globulin, dessen elementäre Zusammensetzung nach Chittenden und Cummins 2) im Mittel die folgende ist: C 52,28; H 7,11; N 16,77; S 1,27 und O 22,03 p. c. Scheidet sich das Myosin in Fasern aus, oder lässt man eine mit einer minimalen Alkalimenge bereitete Myosinlösung auf dem Objektglase zu einer Gallerte eintrocknen, so kann das Myosin doppeltbrechend erhalten werden. Es hat die schaften, allgemeinen Eigenschaften der Globuline und ist dementsprechend unlöslich in Wasser, aber löslich in verdünnten Salzlösungen wie auch in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien, durch welche es leicht in Albuminat verwandelt wird. Es wird von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, wie auch von MgSO4, bei einem Gehalte der Lösung an 94 p. c. kristallwasserhaltigem Salz, vollständig gefällt (HALLIBURTON). Das gefällte Myosin wird leicht unlöslich. Wie das Fibrinogen gerinnt das Myosin in kochsalzhaltiger Lösung bei etwa + 56°C, unterscheidet sich aber von jenem dadurch, dass es unter keinen Umständen in Faserstoff übergeht. Die Gerinnungstemperatur soll übrigens nach Chittenden und CUMMINS nicht nur für Myosin verschiedener Abstammung, sondern auch für ein und dasselbe Myosin in verschiedenen Salzlösungen eine etwas verschiedene sein.

Die Darstellung des Myosins kann (nach Halliburton) in der Weise geschehen, dass der Muskel erst mit einer 5 prozentigen Lösung von Magnesiumsulfat extrahiert wird. Das filtrierte Extrakt versetzt man dann mit so viel Magnesiumsulfat in Substanz, dass auf je 100 ccm Flüssigkeit etwa 50 g Salz kommen. Hierbei scheidet sich das sogenannte Paramyosinogen oder Muskulin barstellung aus. Die hiervon abfiltrierte Flüssigkeit wird nun mit so viel Magnesiumsulfat don Myosina. versetzt, dass in je 100 ccm Flüssigkeit 94 g Salz gelöst sind. Das nun sich ausscheidende Myosin wird abfiltriert, in Wasser mit Hilfe des rückständigen Salzes gelöst, durch Verdünnung mit Wasser gefällt und, wenn nötig, durch Auflösung in verdünnter Salzlösung und Ausfällung mit Wasser gereinigt. Das mit Wasser gefällte Myosin wird jedoch sehr bald unlöslich in verdünnter Salzlösung.

Die ältere, vielleicht gewöhnlichste Darstellungsmethode besteht darin, dass man nach DANILEWSKY 3) den Muskel mit Salmiaklösung von 5-10 p. c. extrahiert, durch starkes Verdünnen mit Wasser das Myosin aus dem Filtrate fällt, den Niederschlag wieder in Salmiaklösung auflöst und das Myosin aus dieser Lösung entweder durch Verdünnung mit Wasser oder durch Entfernung des Salzes mittelst Dialyse gefällt,

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 7.

<sup>2)</sup> Studies from Yale College, New Haven 3, 1889, S. 115.

<sup>8)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 5, 8. 158.

Das Muskulin 1), von Halliburton Paramyosinogen, von v. Fürth Myosin genannt, ist ein Globulin, welches durch seine niedrige Gerinnungstemperatur, etwa + 47° C, welche jedoch bei verschiedenen Tiergattungen etwas wechseln kann (+ 45° bei Fröschen, + 51° C bei Vögeln), charakterisiert ist, Es wird leichter als das Myosin von NaCl oder MgSO<sub>4</sub> (50 p. c. kristallwasserhaltigem Salz) vollständig gefällt. Nach v. Fürth wird es durch Ammoniumsulfat bei einer Konzentration von 12-24 p. c. Salz gefällt. Extrahiert man den toten Muskel mit Wasser, so geht das Muskulin zum Teil auch in Lösung über und kann durch vorsichtiges Ansäuern gefällt werden. Aus einer verdünnten Salzlösung scheidet es sich durch Dialyse aus. Das Muskulin geht leicht in eine unlösliche Modifikation über, die v. Fürth "Myosinfibrin" genannt hat. Das Muskulin wird von v. FÜRTH Myosin genannt, weil es nach ihm nichts anderes als Myosin sein soll. Da indessen das Muskulin eine niedrigere Gerinnungstemperatur und eine andere Fällbarkeit für Neutralsalze als die seit alters her Myosin genannte Substanz hat, ist es schwer, einer solchen Ansicht beizupflichten.

Senstige Eiweissstoffe des Muskels.

Muskulin.

Myoglobulin. Nach dem Entfernen des Muskulins und des Myosins aus dem salzhaltigen Auszuge der Muskeln mittelst MgSO<sub>4</sub> kann das Myoglobulin durch Sättigung des Filtrates mit dem Salze ausgefüllt werden. Es ist dem Serumglobulin ähnlich, gerinut aber bei + 63° C (HALLIBURTON). Das Myoalbumin oder Muskelalbumin scheint mit dem Serumalbumin (Serumalbumin a nach HALLIBURTON) identisch zu sein und stammt wahrscheinlich nur von dem Blute oder der Lymphe her. Albumosen und Peptone scheinen nicht in dem frischen Muskel vorhanden zu sein.

Muskelstroma. Nach dem vollständigen Entfernen sämtlicher in Wasser und Salmiaklösung löslichen Eiweisskörper des Muskels bleibt ein unlöslicher, in Salmiaklösung nur aufquellender Eiweisskörper zurück, welcher samt den übrigen unlöslichen Bestandteilen der Muskelfaser das "Muskelstroma" darstellt. Die
Menge solcher Stromsubstanz wird von Danilewsky mit der Art und Weise,
wie die Muskeln arbeiten, in Verbindung gebracht. Er glaubt nämlich gefunden
zu haben, dass die Muskeln eine grössere Menge dieser Substanz, der Menge
des Myosins gegenüber, enthalten in dem Masse, wie ihre Kontraktion und Wiederausdehnung rascher geschieht.

Nach den Untersuchungen von J. Holmgren <sup>3</sup>) gehört die Stromasubstanz weder der Nukleoalbumin- noch der Nukleoproteidgruppe an. Ebensowenig ist sie als ein Glykoproteid anzusehen, denn sie gibt beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren keine reduzierende Substanz. Sie ähnelt am meisten den geronnenen Eiweissstoffen und löst sich in verdünntem Alkali zu Albuminat auf. Die elementäre Zusammensetzung ist fast dieselbe wie die des Myosins. Dass auch die nach v. Fürth bei der Gerinnung des Plasmas entstehenden unlöslichen Stoffe, das Myofibrin und das Myosinfibrin, unter den Stromsubstanzen sich vorfinden,

Stromasubstanzen.

<sup>1)</sup> Da noch keine überzeugenden Gründe für die Identität des bisher als Myosin bezeichneten Globulins und des Paramyosinogens vorliegen, und da ferner die Anwendung des Namens Myosin für letztere Substanz leicht Verwirrung hervorrufen kann, hat Verf. keinen Grund gefunden, den altesten Namen Muskulin (NASSE) zu verlassen.

<sup>2)</sup> Vergl, Fussnote 1, S. 449.

unterliegt wohl keinem Zweifel. Wenn der Muskel vorher mit Wasser ausgelaugt worden ist, enthält die Stromasubstanz auch einen Teil des hierbei unlöslich gewordenen Myosins. Zu den in Wasser und Neutralsalz nicht löslichen Eiweissstoffen gehört auch ein von PEKELHARING nachgewiesenes, spurenweise vorkommendes, in schwach alkalihaltigem Wasser lösliches Nukleoproteid, welches wahrscheinlich von den spärlichen Muskelkernen stammt. Nach BOTTAZZI und Ducceschi 1) ist die Herzmuskulatur reicher an Nukleoproteid als die Skelettmuskeln.

Das Muskelsyntonin, welches durch Extraktion von Muskeln mit Salzsäure von 1 p. m. HCl gewonnen wird und welches nach K. MÖRNER eine geringere Löslichkeit, bezw. grössere Fällbarkeit als anderes Azidalbuminat zeigt, scheint nicht in dem Muskel präformiert vorzukommen. Das *Mytolin* HEUBNERS<sup>2</sup>) ist denaturiertes Muskeleiweiss, grösstenteils Myosin, welches durch Alkalieinwirkung einen Teil seines Schwefels verloren hat.

Die Eiweissstoffe des Muskelplasmas. Wie oben bemerkt, hat man früher allgemein das Myosin als die geronnene Modifikation eines in dem Muskelplasma vorkommenden löslichen Eiweissstoffes angesehen. Wie in dem Blutplasma eine Muttersubstanz des Fibrins, das Fibrinogen, vorkommt, so hatte man auch in dem Muskelplasma eine Muttersubstanz des Myosins, ein lösliches Myosin oder ein Myosinogen, angenommen. Die Isolierung einer solchen Substanz ist jedoch nicht mit Sicherheit gelungen. HALLIBURTON, welcher in den Muskeln eine dem Fibrinfermente verwandte, aber damit nicht identische, enzymähnliche Substanz, das "Myosinferment", nachgewiesen hat, fand ferner, dass eine Lösung von gereinigtem Myosin in verdünnter Salzlösung (z. B. 5 p. c. MgSO<sub>4</sub>), mit Wasser passend verdünnt, nach einiger Zeit gerinnt unter Sauerwerden der Myosin Flüssigkeit und unter Abscheidung von einem typischen Myosingerinnsel. Diese und Gerinnung, welche durch Erwärmung wie auch durch Zusatz von Myosinferment beschleunigt wird, soll nach HALLIBURTON ein mit der Gerinnung des Muskelplasmas analoger Vorgang sein. Nach diesem Forscher soll auch das Myosin, wenn es in Wasser mit Hilfe von einem Neutralsalz gelöst wird, in Myosinogen zurückverwandelt werden, während nach Verdünnung mit Wasser aus dem Myosinogen wieder Myosin hervorgehen soll. Das Muskulin (Paramyosinogen) wird nach Halliburton allerdings von dem Myosingerinnsel mit niedergerissen, hat aber nichts mit der Gerinnung zu tun, denn das Myosingerinnsel entsteht auch bei Abwesenheit von Muskulin und das letztere geht nicht in Myosin über.

Abgesehen von Spuren von Globulin und Albumin, die vielleicht dem Muskelplasma selbst nicht angehören, enthält das letztere auch nach v. Fürth bei Säugetieren zwei Eiweissstoffe, nämlich das Muskulin (Myosin nach v. Fürth) und das Myogen.

Das Muskulin (NASSE) = Paramyosinogen (HALLIBURTON) = Myosin (v. Fürth) macht etwa 20 p. c. von der Gesamteiweissmenge des Kaninchenmuskelplasmas aus. Seine Eigenschaften sind schon vorher besprochen worden,

200

į

<sup>1)</sup> PEKELHARING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; BOTTAZZI u. DUCCESCHI, Zentralbl. f. Physiol. 12.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58.

fyogen.

uskulin. und es bleibt hier nur übrig zu bemerken, dass seine Lösungen beim Stehen sich trüben und einen in Salzlösungen unlöslichen Niederschlag, das "Myosinfibrin". absetzen.

Das Myogen = Myosinogen (Halliburton) stellt die Hauptmasse 75-80 p. c. der Eiweissstoffe im Kaninchenmuskelplasma dar. Es scheidet sich aus seinen Lösungen durch Dialyse nicht aus und soll kein Globulin, sondern ein Eiweisskörper sui generis sein. Es gerinnt bei 55-65°C und ist bei Gegenwart von 26-40 p. c. Ammoniumsulfat fällbar. Von Essigsäure wird die Lösung nur bei Gegenwart von etwas Salz gefällt. Durch Alkalien wird es in ein Albuminat umgewandelt, welches von Salmiak gefällt wird. Das Myogen geht, besonders bei etwas höherer Temperatur wie bei Gegenwart von Salz, spontan in eine unlösliche Modifikation, das "Myogenfibrin", über. Als lösliche Zwischenstufe entsteht hierbei eine bei 30-40° C gerinnende Eiweisssubstanz, "lösliches Myogenfibrin", welches in reichlicher Menge in nativem Froschmuskelplasma sich vorfindet. Im Muskelplasma der Warmblüter kommt es nicht immer und dann nur in spärlicher Menge vor. Durch Salzfällung oder Diffusion kann man es zur Ausscheidung bringen. Die Annahme HALLIBURTONS von der Wirkung eines besonderen Myosinfermentes hat v. Fürth nicht bestätigen können und er leugnet ferner die oft angenommene Analogie mit der Blutgerinnung. Als Unterschied zwischen dem Unlöslichwerden des Muskulins und des Myogens ist hervorzuheben, dass das Muskulin ohne lösliche Zwischenstufe in das Myosinfibrin übergeht,

Zur Darstellung des Myogens kann man nach v. Fürth das dialysierte und filtrierte Muskelplasma durch kurzdauerndes Erhitzen auf 52° C von den Resten des Muskulins befreien. In dem neuen Filtrate findet sich das Myogen, arstellung welches man mit Ammoniumsulfat ausfällen kann. Man kann auch das Muskulin gyogens. erst durch Zusatz von 28 p. c. Ammoniumsulfat entfernen und dann aus dem Filtrate das Myogen durch Sättigen mit dem Salze ausfällen.

STEWART und SOLLMANN nehmen ebenfalls im wesentlichen nur zwei lösliche Eiweissstoffe in den Muskeln an. Der eine ist das Paramyosinogen, welches sie dem Myosin (v. Fürths) + dem löslichen Myogenfibrin gleich setzen. Der andere, den sie Myosinogen nennen, entspricht dem Myogen (v. Fürths) oder dem Myosinogen + Myoglobulin (HALLIBURTONS). Er ist ein atypisches Globulin, welches bei 50-60° C gerinnt. Sowohl das Paramyosinogen wie das Myosinogen soll leicht in eine unlösliche Modifikation, Myosin, übergehen. Das Myosin der genannten Forscher ist gleich dem Myosinfibrin + Myogenfibrin (v. Fürths) und entspricht, wie es scheint, auch dem mit Paramyosinogen gemengten Myosin von Halliburton. Stewart und Sollmann weichen jedoch darin von dem letztgenannten Forscher ab, dass nach ihnen auch das Paramyosinogen koaguliert und in Myosin übergeführt wird. Das Myosin ist ferner nach ihnen eine in NaCl-Lösung unlösliche Substanz.

Die Ansichten der verschiedenen Forscher differieren also wesentlich und die verwickelte Nomenklatur (mit dem Namen Myosin bezeichnet man mindestens drei verschiedene Dinge) erschwert sehr eine korrekte Wiedergebe der verschie-

denen Ansichten 1). Es sind hier fortgesetzte, eingehendere Untersuchungen sehr erwünscht.

Myoproteid hat v. FURTH einen im Plasma von Fischmuskeln gefundenen, Myopro beim Sieden nicht gerinnenden, durch Essigsäure fällbaren Eiweissstoff, den er als ein Proteid betrachtet, genannt.

Anknüpfend an die Arbeiten v. FÜRTHS hat PRZIBRAM Untersuchungen über das Vorkommen der Muskeleiweissstoffe bei verschiedenen Tierklassen ausgeführt. Das Myosin Vorkom (v. FÜRTH) und Myogen kommen bei allen Wirbeltierklassen vor; bei Wirbellosen fehlte eiweis immer das letztgenannte. Das Myoproteid kommt, wenigstens in reichlicheren Mengen, nur bei Fischen vor. In nach Nervendurchschneidung entarteten Muskeln fand STEYRER<sup>3</sup>) in dem Muskelsafte regelmässig etwas mehr Muskulin und etwas weniger Myogen als in normalen Muskeln.

Muskelfarbstoffe. Dass die rote Farbe der Muskeln, selbst wenn die letzteren vollständig von Blut befreit worden, wenigstens zum Teil von Hämoglobin herrührt, ist unzweifelhaft. Wie K. MÖRNER gezeigt hat, ist das Muskelhämoglobin indessen nicht ganz identisch mit dem Bluthämoglobin. Die Angabe von Mac Munn, dass in den Muskeln auch ein anderer, dem Hämochromogen verwandter, von ihm Myohämatin genannter Farbstoff präformiert vorkommen soll, haben andere Forscher (LEVY und MÖRNER), wenigstens für Muskeln höherer Muskelt stoffe Tiere nicht bestätigen können<sup>3</sup>). Dieser Farbstoff soll nach MAC MUNN auch in den Muskeln von Insekten, bei welchen kein Hämoglobin vorkommt, sich vorfinden. Der rotgelbe Farbstoff in den Muskeln des Lachses ist bisher nur wenig studiert worden.

In den Muskeln hat man verschiedene Enzyme gefunden. Zu diesen gehören (ausser Spuren von Fibrinferment und Myosinferment) die nur in geringer Menge vorkommenden Katalasen und Oxydasen, zu welchen letzteren vielleicht das umstrittene, seiner Natur nach unbekannte glykolytische Enzym (vergl. Kap. 8) zu rechnen ist. Man hat ferner ein amylolytisches und ein proteolytisches Enzym (HEDIN und ROWLAND4) und endlich die bei der Harnsäure bild ung und Harnsäure zersetzung wirksamen hydrolysierenden und oxydierenden Enzyme (vergl. Kap. 15) gefunden.

#### Extraktivstoffe des Muskels.

Die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe in den Muskeln höherer Tiere bestehen hauptsächlich aus Kreatin, im Mittel 1-4 p. m. in dem frischen, wasserhaltigen Muskel, und ferner aus den Purinbasen, Hypoxanthin und Xanthin nebst Guanin und Karnin, im allgemeinen grösstenteils aus Hypoxanthin. Die Purinbasen kommen jedoch wahrscheinlich zum Teil nicht als

<sup>1)</sup> Aus diesem Grunde kann Verf. auch nicht dafür einstehen, dass er die Arbeiten der verschiedenen Forscher richtig verstanden und korrekt wiedergegeben hat.

<sup>2)</sup> PRZIBRAM, HOFMEISTERS Beiträge 2; STEYRER, ebenda 4.

<sup>8)</sup> Vergl. MAC MUNN, Phil. Trans. of Roy. Soc. Part. 1, 177, Journ. of Physiol. 8 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; LEVY, ebenda 18; K. MÖRNER, Nord. Med. Archiv, Festband 1897 und MALYs Jahresber. 27.

<sup>4)</sup> HEDIN u. ROWLAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32.

itraktivstoffe.

:traktiv-

stoffe.

solche, sondern in zusammengesetzten Verbindungen vor. Die Menge des Purinbasenstickstoffes betrug nach Burian und Hall in frischem Fleisch von Pferd, Rind und Kalb, bezw. 0,55, 0,63 und 0,71 p. m. oder, als Hypoxanthin berechnet, 1,3—1,7 p. m. In embryonalen Rindermuskeln fand Kossell) mehr Guanin als Hypoxanthin. Die Purinbasen entstehen im Muskel selbst und ihre Bildung, die auch in der Ruhe von statten geht, wird während der Arbeit stark vermehrt (Burian<sup>2</sup>).

Unter den, wie es scheint, regelmässig vorkommenden stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind ferner zu erwähnen die *Phosphorfleischsäure*, die vielleicht zu ihr in Beziehung stehende *Inosinsäure*, das *Karnosin*, das *Karnitin* und vielleicht auch andere, im Fleichextrakt neulich gefundene, später zu erwähnende Stoffe.

Zu den Extraktivstoffen gehören ferner die von LIMPRICHT in dem Fleische einiger Zypriniden gefundene stickstoffhaltige Protsäure, während dagegen das von J. Thesen im Fischfleisch gefundene Isokreatinin nach Poulsson, Schmidt u. Korndörfer nichts anderes als unreines Kreatinin ist<sup>3</sup>). In den Muskeln sind ferner spurenweise, in einigen Fällen nur bei einzelnen Tierarten, Harnsäure, Harnstoff, Taurin und Leuzin gefunden worden. Hinsichtlich der Menge dieser verschiedenen Extraktivstoffe in den Muskeln kommen jedoch, wie Krukenberg und Wagner<sup>4</sup>) gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren grosse Verschiedenheiten vor. Es enthalten also die Muskeln reichliche Mengen Harnstoff bei Haien und Rochen, Harnsäure bei Alligatoren, Taurin bei Kephalopoden, Glykokoll bei Gasteropoden und Kreatinin besonders bei Fischen usw. Hinsichtlich des Vorkommens von Harnstoff in den Muskeln der höheren Tiere sind die Angaben etwas streitig. Nach Kaufmann und Schöndorff ist der Harnstoff ein regelmässiger Muskelbestandteil, was allerdings von Nencki und Kowarski bestritten, später aber von Brunton-Blaikie<sup>5</sup>) bestätigt wurde.

Die obigen Xanthinstoffe, mit Ausnahme von dem Karnin, sind schon in dem vorigen (S. 159—162) abgehandelt worden, und es muss also unter den Extraktivstoffen in erster Linie hier das Kreatin besprochen werden.

Kreatin,  $C_4H_9N_3O_2$ , oder Methylguanidinessigsäure,  $NH_2$  , kommt in den Muskeln der Rückgratstiere,  $N(CH_8) \cdot CH_2 \cdot COOH$ 

Kreatin.

in wechselnder Menge bei verschiedenen Tieren aber in grösster Menge bei Vögeln, vor. Das Kreatin ist auch in Gehirn, Blut, Transsudaten, Ammniosflüssigkeit und bisweilen auch im Harne gefunden worden. Es kann synthetisch aus Zyanamid und Sarkosin (Methylglykokoll) dargestellt werden. Beim Sieden mit Barytwasser zersetzt es sich unter Wasseraufnahme und liefert dabei Harnstoff, Sarkosin und einige andere Produkte. Wegen dieses Verhaltens haben

<sup>1)</sup> BURIAN u. HALL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38; Kossel, ebenda 8, S. 408.

<sup>2)</sup> Ebenda 48.

<sup>3)</sup> Vergl, LIMPRICHT, Annal d. Chem. u. Pharm. 127 und THESEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; POULSSON, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 51; SCHMIDT u. KORNDÖRFER, ebenda 51.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 21. Vergl. ferner M. HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; MENDEL, HOFMEISTERS Beiträge 5; KELLY, ebenda 5.

<sup>5)</sup> KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 6; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 62; NENCKI u. KOWARSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36; BRUNTON-BLAIKIE, Journ. of Physiol. 23. Supplbd.

mehrere Forscher in dem Kreatin eine Vorstufe bei der Harnstoffbildung im Organismus sehen wollen. Beim Sieden mit Säuren geht das Kreatin unter Wasseraustritt leicht in das im Harne vorkommende, in Hundemuskeln von MONARI 1) gefundene und in geringer Menge vielleicht regelmässig im Muskel im allgemeinen vorhandene Kreatinin, C4H2N3O, über (vergl. Kap. 15).

Das Kreatin kristallisiert in harten, farblosen, monoklinen Prismen, welche bei 1000 C das Kristallwasser verlieren. Bei Zimmertemperatur löst es sich in 74 Teilen Wasser und 9419 Teilen absolutem Alkohol. In der Wärme löst es sich leichter. Die Wasserlösung reagiert neutral. Von Äther wird es nicht gelöst. Kocht man eine Kreatinlösung mit gefälltem Quecksilberoxyd, so wird letzteres, besonders bei Gegenwart von Alkali, zu Hg reduziert und es entstehen Oxalsaure und das widrig riechende Methyluramin (Methylguanidin). Die Lösung verhalten, von Kreatin in Wasser wird nicht von Bleiessig gefällt, gibt aber mit Quecksilberoxydnitrat, wenn man die saure Reaktion abstumpft, einen weissen, flockigen Niederschlag. Kocht man das Kreatin eine Stunde lang mit verdünnter Salzsaure, so setzt es sich in Kreatinin um und kann durch die Reaktionen desselben erkannt werden. Durch Kochen mit Formaldehyd kann es in leicht kristallisierendes Dioxymethylenkreatinin übergeführt werden (JAFFE)2).

Die Darstellung und der Nachweis des Kreatins geschehen am häufigsten nach der folgenden, von Neubauer 3) zur Darstellung von Kreatin aus Muskeln angegebenen Methode. Das fein zerhackte Fleisch extrahiert man mit der gleichen Gewichtsmenge Wasser bei + 50-55° C während 10 bis 15 Minuten, presst aus und extrahiert von neuem mit Wasser. Aus den vereinigten Auszügen entfernt man das Eiweiss so weit als möglich durch Koagulation in der Siede-Darstellung des hitze, fällt das Filtrat durch vorsichtigen Zusatz von Bleiessig, entbleit das neue Kreatins aus Fleisch. Filtrat mit H<sub>2</sub>S und konzentriert dann vorsichtig auf ein kleines Volumen. Das nach einigen Tagen auskristallisierte Kreatin sammelt man auf dem Filtrum, wäscht mit Alkohol von 88 p. c. nach und reinigt, wenn nötig, durch Umkristallisieren. Die quantitative Bestimmung des Kreatins geschieht in der Hauptsache nach demselben Prinzip.

Karnin, C. H. N. O. + H.O. hat WEIDEL eine von ihm in amerkanischem Fleischextrakt gefundene Substanz genannt. Das Karnin ist von Krukenberg und Wagner auch in Froschmuskeln und Fischfleisch, von Poucher4) im Harne gefunden worden. Das Karnin kann durch Oxydationsmittel in Hypoxanthin übergeführt werden.

Karnin.

Das Karnin hat man in weissen kristallinischen Massen erhalten. Es ist sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, leichtlöslich dagegen in warmem. In Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von warmer Salzsäure wird es gelöst und liefert ein in glänzenden Nadeln kristallisierendes Salz, welches mit Platinchlorid eine

<sup>1)</sup> Malys Jahresber, 19, S, 206.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. analyt. Chem. 2 u. 6.

<sup>4)</sup> WEIDEL, Annal. d. Chem. u. Pharm. 158; KRUKENBERG u. WAGNER, Sitzungsber. d. Würzb, phys.-med. Gesellsch. 1883; POUCHET, zit, mach NEUBAUER-HUPPERT, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 335.

Eigen-chaften und arhalten Doppelverbindung gibt. Von Silbernitrat wird seine wässerige Lösung gefällt, der Niederschlag löst sich aber weder in Ammoniak noch in warmer Salpetersäure. Das Karnin gibt nicht die sogenannte WEIDELsche Xanthinreaktion. Die wässerige Lösung wird von basischem Bleiazetat gefällt, beim Sieden kann jedoch die Bleiverbindung gelöst werden.

Die Methode zur Darstellung des Karnins ist in den Hauptzügen folgende. Das mit Wasser verdünnte Fleischextrakt wird mit Barytwasser vollständig ge-Das Filtrat fällt man mit Bleiessig, den Bleiessigniederschlag kocht man mit Wasser aus, filtriert heiss, leitet Schwefelwasserstoff ein, filtriert vom Schwefelblei ab und konzentriert stark. Die konzentrierte Lösung wird mit Silbernitrat vollständig gefällt, der gewaschene Niederschlag mit Ammoniak von Chlorsilber befreit und darauf das Karninsilberoxyd in heissem Wasser mit Schwefelwasserstoff behandelt.

Karnosin, C. H14N4O2, ist eine von GULEWITSCH und AMTRADZIBI 1) aus Fleischextrakt isolierte, dem Arginin vielleicht nahe verwandte, in Wasser leicht lösliche, in flachen Nadeln kristallisierende Base, die von Phosphorwolframskure und von Silbernitrat mit überschüssigem carnosin. Barythydrat gefällt wird und eine in sechsseitigen Tafeln kristalliaierende Kupferverbin-

Karnitin, C7H15NO3(?) ist eine andere, von GULEWITSCH und KRIMBERG ?) aus dem Fleischextrakte isolierte, stark alkalisch reagierende, in Wasser äusserst leicht lösliche Base. Karnitin. Sie gibt ein kristallisierendes Chloroplatinat, sowie ein in Wasser sehr leicht lösliches salzsaures und salpetersaures Salz. Das letztere, welches auch in Kristallen erhalten wurde, ist stark linksdrehend.

xtraktivstoffe.

Aus dem Liebigschen Fleischextrakte hat Kutscher neuerdings eine Reihe von neuen Stoffen isoliert, nämlich Ignotin C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, Karnomuskarin, Neosin C<sub>6</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, Novain C7H11NO2, Methylguanidin (auch von GULEWITSCH gefunden) und ein kristallisierendes Chloroplatinat C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. 2HCl. PtCl<sub>4</sub> eines Stoffes, von ihm "Oblitin" genannt. ZUNZ<sup>3</sup>) hat aus frischem Fleisch die drei Hexonbasen und ausserdem Leuzin, Asparagin- und Glutaminsäure isolieren können, lässt es aber unentschieden, ob diese Stoffe im Muskel präformiert enthalten sind.

Die von ETARD und VILA durch Hydrolyse aus Kalbfleisch isolierte, Muskulamin genannte Base ist nach POSTERNAK 4) nichts anderes als Kadaverin.

Die Inosinsäure ist schon im Kap. 5 abgehandelt worden. Zu den stickstoffhaltigen Extraktivatoffen sind auch zu rechnen die von GAUTIER 5) entdeckten, nur in ausserst geukomaine ringer Menge vorkommenden, sog. Leukomaine: Xanthokreatinin, CsH10N4O, Crusokreatinin.

C6H8N4O, Amphikreatin, C6H19N7O4, und Pseudozanthin, C4H8N5O.

Zur Analyse des Fleisches und besonders zum Nachweis und zur Trennung der verschiedenen Extraktivstoffe desselben ist eine systematische Methode von GAUTIER 6) ausgearbeitet worden, bezüglich deren indessen auf die Originalarbeit verwiesen werden muss.

Phosphorficischsäure?) ist eine komplizierte, von Siegfried zuerst aus dem Fleischextrakte isolierte Substanz, die als Spaltungsprodukte Fleischsäure, welche mit dem Antipepton identisch oder ihm nahe verwandt ist, Bernsteinsäure, Paramilchsäure, Kohlensaure, Phosphorsaure und eine Kohlehydratgruppe liesert. Sie steht

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 80.

<sup>2)</sup> Ebenda 45.

<sup>3)</sup> KUTSCHER, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel 10 u. Zentralbl. f. Physiol. 19; Zunz, nach Referat, ebenda 18; Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>4)</sup> ETARD u. VILA, Compt. rend. 185; POSTERNAK, ebenda 185.

<sup>5)</sup> Vergl. MALYS Jahresber. 16, S. 523.

<sup>6)</sup> Ebenda 22, S. 335.

<sup>7)</sup> Hinsichtlich der Fleischsäure und Phosphorfleischsäure vergl. man die Arbeiten von SIEGFRIED: Arch, f. (Anat.) u. Physiol. Arch. 1894, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 28; M. MÜLLER, ebenda 22; KRÜGER, ebenda 22 u. 28; BALKE u. IDE, ebenda 21 und BALKE, ebenda 22; MACLEOD, ebenda 28; E. CAVAZZANI, Zentralbi. f. Physiol. 18, S. 666; PANELLA, MALYS Jahresber. 84.

nach SIEGFRIED in naher Beziehung zu den Nukleinen, und da sie Pepton (Fleischsäure) gibt, wird sie von ihm als Nukleon bezeichnet. Die Phosphorfleischsäure kann aus den enteiweissten Extrakten der Muskeln als Eisenverbindung "Carniferrin" ausgefällt werden. Aus dem Stick-stoffgehalte dieser Verbindung kann man nach BALKE und IDE durch Multiplikation mit dem Faktor 6,1237 die Menge der Phosphorsleischsäure, als Fleischsäure berechnet, bestimmen. In dieser Weise fand SIEGFRIED in Hundemuskeln in der Ruhe 0,57-2,4 p. m. und M. MÜLLER in Muskeln von Erwachsenen 1—2 p. m. und in solchen von Neugeborenen bis zu höchstens 0,57 p. m. Fleischsäure. Bei den Austern kommt nach CAVAZZANI das Nukleon in viel bedeutenderer Menge vor, im Mittel 3,725 p. m. Es findet sich auch, wie er mit MANICARDI gefunden hat, im Pflanzenreiche. Die Phosphorfleischsäure hat nach SIEGFRIED eine etwas Phosphorschwankende Zusammensetzung und dürfte noch nicht in reinem Zustande dargestellt sein. fleischsäure. Sie ist nach SIEGFRIED ein Energiestoff der Muskeln, der bei der Arbeit verbraucht wird. Durch ihre Fähigkeit, lösliche Salze mit den alkalischen Erden wie auch eine in Alkalien lösliche Eisenverbindung zu bilden, hat sie ferner die Aufgabe, ein Transportmittel für diese Stoffe im Tierkörper zu sein.

Zur Darstellung der Phosphorfleischsäure scheidet man aus dem enteiweissten Extrakte erst die Phosphate mit CaCl2 und NH2 ab. Aus dem Filtrate fällt man mit Eisenchlorid im Sieden die Säure als Carniferrin aus.

Die stickstofffreien Extraktivstoffe des Muskels sind Inosit, Glykogen. Zucker und Milchsäure.

Inosit,  $C_6H_{12}O_6 + H_2O = C_6H_6(OH)_6 + H_2O$ . Dieser von Scherer entdeckte Stoff ist kein Kohlehydrat, sondern scheint Hexahydroxybenzol zu sein (MAQUENNE)1). Mit Jodwasserstoff liefert er Benzol und Trijodphenol. Der Inosit ist in Muskeln, Leber, Milz, Leukozyten, Nieren, Nebennieren, Lungen, Gehirn und Hoden, in pathologischem und spurenweise auch in normalem Harne ge-Im Pflanzenreiche kommt der Inosit sehr verbreitet vor, besonders in unreifen Früchten der grünen Schnittbohnen (Phaseolus vulgaris), weshalb er auch Phaseomannit genannt worden ist. Nach WINTERSTEIN kommt im Pflanzenreiche eine phosphorhaltige Verbindung vor, die als Zersetzungsprodukt Inosit liefert. Diese Verbindung ist nach Posternak<sup>2</sup>) wahrscheinlich Oxymethylphosphorsäure, welch letztere ebenfalls bei ihrer Zersetzung durch Kondensation Inosit gibt.

Inosit.

Der Inosit kristallisiert in grossen, farblosen, rhomboedrischen Kristallen des monoklinoedrischen Systems oder, in weniger reinem Zustande und wenn nur kleine Mengen kristallisieren, in blumenkohlartig gruppierten feinen Kristallen-Das Kristallwasser entweicht bei 110° C, wie auch beim längeren Liegen der Kristalle an der Luft. Die letzteren verwittern dabei, werden undurchsichtig und milchweiss. Die getrockneten Kristalle schmelzen bei 225° C. Der Inosit löst sich in 7,5 Teilen Wasser von Zimmertemperatur; die Lösung schmeckt In starkem Alkohol wie in Äther ist der Inosit unlöslich. Er löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber beim Sieden nicht. Der Mooreschen oder der Böttger-Alménschen Wismutprobe gegenüber verhält er sich negativ. Mit Bierhefe vergärt er nicht, kann aber in Milchsäureund Buttersäuregärung übergehen. Die hierbei auftretende Milchsäure soll nach HILGER Fleischmilchsäure, nach Vohl. 3) dagegen Gärungsmilchsäure sein. Von

Verhalt**en** 

AND THE ASSESSMENT OF THE PROPERTY OF THE

<sup>1)</sup> Bull. de la Soc. Chim. (2) 47 u. 48; Compt. rend. 104.

<sup>2)</sup> WINTERSTEIN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 80; POSTERNAK, Contribution a l'étude chim. de l'assimilation chlorophyllienne. Revue genérale de botanique Tom. 12 (1900).

<sup>3)</sup> HILGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. 160; VOHL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 9.

überschüssiger Salpetersäure wird der Inosit zu Rhodizonsäure oxydiert und hierauf beruhen folgende Reaktionen.

Dampft man etwas Inosit mit Salpetersäure auf einem Platinblech zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ammoniak und einem Tropfen Chlorkalziumlösung und dampft von neuem vorsichtig zur Trockne ein, so erhält man einen schönen rosaroten Rückstand (Inositprobe von Scheren). Verdunstet man eine Inositlösung bis fast zur Trockne und befeuchtet den Rückstand mit ein wenig Merkurinitratlösung, so erhält man beim Eintrocknen einen gelblichen Rückstand, welcher bei stärkerem Erhitzen schön rot wird. Die Färbung verschwindet beim Erkalten, kommt jedoch bei gelindem Erwärmen wieder zum Vorschein (GALLOIS' Inositprobe.)

Um den Inosit aus einer Flüssigkeit oder aus dem wässerigen Auszuge eines Gewebes darzustellen, entfernt man erst das Eiweiss durch Koagulation in Das Filtrat wird mit Bleizucker gefällt, das neue Filtrat mit Bleiessig gekocht und dann 24--48 Stunden stehen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag, welcher sämtlichen Inosit enthält, wird in Wasser mit H2S zerarstellung legt. Das Filtrat wird stark konzentriert, mit 2-4 Vol. heissem Alkohol versetzt und die Flüssiskeit von den dabei gewöhnlich sich ausscheidenden, zähen oder flockigen Massen rasch getrennt. Scheiden sich nun innerhalb 24 Stunden aus der Flüssigkeit keine Kristalle ab, so setzt man Äther bis zur milchigen Trübung zu und lässt stehen. Bei Gegenwart von einer genügenden Menge von Äther scheiden sich Inositkristalle innerhalb 24 Stunden aus. Die so gewonnenen Kristalle, wie auch die, welche aus der alkoholischen Lösung etwa direkt sich abgesetzt haben, werden durch Auflösung in sehr wenig siedendem Wasser und Zusatz von 2-4 Vol. Alkohol umkristallisiert.

Das Glykogen ist ein regelmässiger Bestandteil des lebenden Muskels, während es in dem toten fehlen kann. Die Menge des Glykogens ist in den verschiedenen Muskeln desselben Tieres eine verschiedene. Bei Katzen hat Böhm<sup>1</sup>) bis zu 10 p. m. Glykogen in den Muskeln gefunden und er fand eine kleinere Menge davon in den Muskeln der Extremitäten als in denjenigen des SCHÖNDORFF hat in Hundemuskeln als Maximum 37,2 p. m. gefunden. Die Angaben über den Glykogengehalt des Herzens divergieren etwas; wenn man aber das Herz im allgemeinen etwas ärmer an Glykogen als die übrige Muskulatur gefunden hat, dürfte der Unterschied jedenfalls nicht gross sein und durch das leichtere Verschwinden des Glykogens aus dem Herzen sowohl nach dem Tode wie im Hunger und bei starker Arbeit zu erklären sein (BORUTTAU, JENSEN)2). Die Arbeit und die Nahrung üben einen grossen Einfluss auf den Glykogengehalt aus. Bei nüchternen Tieren fand Böhm 1-4 p.m. Glykogen in den Muskeln, nach Aufnahme von Nahrung dagegen 7-10 p.m. Wie schon in dem vorigen (Kap. 8) bemerkt wurde, soll bei der Arbeit, beim Hungern oder bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung das Glykogen früher aus der Leber als aus den Muskeln schwinden.

Der Muskelzucker, welcher höchstens spurenweise in dem lebenden Muskel vorkommt und welcher wahrscheinlich nach dem Tode des Muskels aus dem

- 1) BÖHM, PFLÜGERS Arch. 23, S. 44; SCHÖNDORFF, ebenda 99.
- 2) BORUTTAU, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; JENSEN, ebenda 85.

Inositmaktionen.

Muskelglykogen. Muskelklykogen entsteht, ist zum Teil Traubenzucker (PANORMOFF), hauptsächlich besteht er aber nach Osborne und Zobel1) aus Maltose, woneben auch etwas Dextrin vorkommt.

Milchsäuren. Unter den Oxypropionsäuren der Formel C. H.O. ist eine, die Äthylenmilchsäure, im Tierkörper nicht gefunden worden und sie hat überhaupt kein physiologisch-chemisches Interesse. Ein solches knüpft sich nur an CH<sub>a</sub>

die a-Oxypropionsäure, die Äthylidenmilchsäure, CH(OH) an, von der es drei COOH

physikalische Isomerien gibt. Diese drei Äthylidenmilchsäuren sind die gewöhnliche, optisch inaktive Gärungsmilchsäure, die rechtsdrehende Paramilchsäure oder Fleischmilchsäure und die von Schardinger durch Gärung von Rohrzucker mittelst einer besonderen Art von Bazillen erhaltene Linksmilchsäure. Diese letztere, welche Blachstein in Kulturen des Gaffkyschen Typhusbazillus in einer Lösung von Zucker und Pepton nachweisen konnte und die übrigens von verschiedenen Vibrionen gebildet wird2), braucht hier nicht des näheren besprochen zu werden.

Die Gärungsmilchsäure, welche aus dem Milchzucker beim Sauerwerden der Milch und bei saurer Gärung anderer Kohlehydrate entsteht, glaubt man in kleiner Menge in den Muskeln (HEINTZ), in der grauen Gehirnsubstanz (GSCHEIDLEN) und im diabetischen Harne gefunden zu haben. Das Vorkommen von Gärungsmilchsäure in Gehirn (und anderen Organen) ist jedoch in neuerer Zeit von Moriya 3) bestritten worden. Während der Verdauung findet sich diese Säure im Magen- und Darminhalte und, als Alkalilaktat, im Chylus. Die Vorkommen Paramilchsäure ist jedenfalls die eigentliche Milchsäure des Fleischextraktes und sie allein ist in toten Muskeln sicher gefunden worden. Diejenige Milchsäure, welche in Gehirn, Milz, Lymphdrüsen, Thymus, Thyreoidea, Blut, Galle, pathologischen Transsudaten, osteomalazischen Knochen, im Schweisse bei Puerperalfieber und im Harne nach anstrengenden Märschen, bei akuter gelber Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und besonders nach Exstirpation der Leber gefunden worden ist, scheint immer Paramilchsäure zu sein.

Den Ursprung der Paramilchsäure im Tierkörper haben mehrere Forscher, besonders auf Grund der Arbeiten von Gaglio, Minkowski und Araki in einer Zersetzung von Eiweiss in den Geweben suchen wollen. Gaglio konstatierte eine Milchsäurebildung bei Durchströmungsversuchen mit Blut durch überlebende Nieren und Lungen. Er fand ferner im Blute von Hunden nach Eiweissnahrung 0,3—0,5 p. m. Milchsäure, nach 48 stündigem Fasten dagegen nur 0,17—0,21 p. m. Ursprung Nach MINKOWSKI steigt bei entleberten Tieren die mit dem Harne ausgeschie-

säuren.

säuren.

Milch-

<sup>1)</sup> PANORMOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; OSBORNE u. ZOBEL, Journ. of Physiol. 29.

<sup>9)</sup> Vergl. Schardinger, Monatshefte f. Chem. 11; Blachstein, Arch, des sciences biol. de St. Pétersbourg 1, S. 199; KUPRIANOW, Arch. J. Hygiene 19 und Gosio, ebenda 21.

<sup>3)</sup> HEINTZ, Annal. d. Chem. u. Pharm. 157 and GSCHEIDLEN, PFLÜGERS Arch. 8, S. 171; MORIYA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.

raprung der Milchdene Menge Milchsäure mit reichlicherer Eiweissnahrung, während sie von der zugeführten Kohlehydratmenge unabhängig ist. Araki hat ferner gezeigt, dass, wenn man bei Tieren (Hunden, Kaninchen und Hühnern) Sauerstoffmangel in dem Blute durch Vergiftung mit Kohlenoxyd, durch Einatmenlassen einer sauerstoffarmen Atmosphäre oder in anderer Weise erzeugt, dies eine recht bedeutende Ausscheidung von Milchsäure (neben Zucker und oft auch Eiweiss) mit dem Harne zur Folge hat, eine Beobachtung, die auch von anderen (Saito und Katsuyama¹) bestätigt wurde. Da, der gewöhnlichen Annahme zufolge, Sauerstoffmangel einen gesteigerten Eiweisszerfall im Körper zur Folge hat, dürfte man wohl die vermehrte Milchsäureausscheidung in diesen Fällen teils von einem gesteigerten Eiweisszerfalle und teils von einer herabgesetzten Oxydation herleiten können.

Einen solchen Schluss hat indessen Araki selbst aus den Versuchen nicht gezogen und er leitet vielmehr die von ihm beobachtete reichliche Milchsäurebildung von einer Spaltung des aus dem Glykogen gebildeten Zuckers her. Er fand nämlich, dass unter allen Umständen, wo Milchsäure und Zucker im Harne auftraten, stets eine Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber und den Muskeln erfolgte. Er erinnert ferner daran, dass die Entstehung von Rechtsmilchsäure aus Glykogen von Ekunina<sup>2</sup>) direkt beobachtet worden ist, und er lenkt die Aufmerksamkeit auf die zahlreichen Beobachtungen über Milchsäurebildung und Glykogenverbrauch bei der Muskelarbeit. Ohne die Möglichkeit einer Milchsäurebildung aus Eiweiss zu leugnen, spricht er die Ansicht aus, dass es bei Sauerstoffmangel um eine unvollständige Verbrennung der durch Spaltung des Zuckers entstandenen Milchsäure sich handle. Auch HOPPE-SEYLER 3) hat entschieden die Ansicht von einer Milchsäurebildung aus Kohlehydraten ver-Er war der Ansicht, dass die Milchsäure aus den Kohlehydraten nur bei Sauerstoffmangel durch Spaltung des Zuckers entsteht, während letzterer bei genügender Sauerstoffzufuhr zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Bildung von Milchsäure bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff und bei Gegenwart von Glykogen oder Glukose ist nach HOPPE-SEYLER höchst wahrscheinlich eine Funktion alles lebendigen Protoplasmas. Bei dem anaëroben Stoffwechsel der tierischen Zellen sollen auch, infolge der neueren Untersuchungen über Alkoholgärung in den Geweben (vergl. Kap. 1 und 8) aus dem Zucker Kohlensäure und Alkohol, mit Milchsäure als Zwischenstufe, entstehen; aber selbst wenn diese Ansicht richtig wäre und wenn die Zellen, wie STOKLASA4) und seine Mit-

rsprung der Milchsäuren.

GAGLIO, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm.
 u. 31; Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 16, 17 u. 19; Saito u. Katsuyama, ebenda 32.

<sup>2)</sup> Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 21.

Festschrift zu VIRCHOWS Jubiläum, auch Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 25, Referatb.
 685.

<sup>4)</sup> SIMÁCEK, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 3; STOKLASA, JELINEK u. CERNY, ebenda 16, S. 712.

arbeiter behaupten, ein milchsäurebildendes Enzym enthalten, so ist es jedoch noch nicht bekannt, welcher Art die hierbei gebildete Milchsäure ist. scheinlich ist sie ebenso wie die nach Morishima in der Leber nach dem Tode, wahrscheinlich auf Kosten des Leberglykogens gebildete Milchsäure hauptsächlich Gärungsmilchsäure. Asher und Jackson<sup>1</sup>) haben Durchleitungsversuche mit Blut, teils mit teils ohne Zusatz von Zucker durch die unteren Extremitäten von Hunden gemacht, und sie konnten in diesen Versuchen ebenso wenig wie in denjenigen, wo grosse Organkomplexe (Leber und Baucheingeweide) aus dem Kreislaufe ausgeschaltet wurden, eine Vermehrung der Milchsäure aus dem Zucker beobachten.

Wenn die zuletzt genannten Versuche der Annahme einer Milchsäurebildung aus Kohlehydraten nicht günstig sind, so gibt es jedoch auf der anderen Seite neuere Untersuchungen, welche einen solchen Ursprung der Milchsäure wahrscheinlich machen. So hat EMBDEN<sup>2</sup>) gefunden, dass bei Durchleitung von Blut durch eine überlebende, an Glykogen reiche Leber eine Milchsäurebildung stattfindet, und ebenso wurde reichlich Milchsäure gebildet, wenn durch eine glykogenfreie Leber zuckerreiches Blut geleitet wurde, während dagegen zuckerames Blut nur eine sehr unbedeutende Milchsäurebildung bewirkte. Für eine Milchsäurebildung aus Zucker im Tierkörper sprechen auch die Untersuchungen von Urspa MANDEL und Lusk<sup>3</sup>). Diese Forscher haben nämlich gezeigt, dass die bei Hunden nach Phosphorvergiftung reichlich im Blut und Harne auftretende Milchsäure durch Hervorrufen eines Phlorhizindiabetes aus diesen Flüssigkeiten verschwindet, und ferner, dass die Phosphorvergiftung bei phlorhizindiabetischen Hunden keine Milchsäurebildung bewirkt. Wenn es auch schwer sein dürfte, eine ganz befriedigende Erklärung dieser Versuchsergebnisse zu geben, so machen sie es jedoch sehr wahrscheinlich, dass durch die Ausscheidung des Zuckers im Phlorhizindiabetes eine Muttersubstanz der Milchsäure verloren geht.

Das Material der im Körper gebildeten Milchsäure dürfte also, wie es scheint, sowohl in den Kohlehydraten wie in dem Eiweisse zu suchen sein. Die in dem Vorigen (Kap. 8) erwähnte Milchsäurebildung im Tierkörper durch Desamidierung des Alanins gibt auch Anhaltspunkte für das Verständnis einer Milchsäurebildung aus Eiweiss. Als eine weitere Muttersubstanz der Fleischmilchsäure hat man nach Siegfried die Phosphorfleischsäure zu betrachten.

Die Milchsäuren sind amorph. Sie haben das Aussehen eines farblosen oder schwach gelblichen, sauer reagierenden Sirups, welcher in allen Verhältnissen mit Wasser, Alkohol und Äther sich mischen lässt. Die Salze sind löslich in Wasser, die meisten auch in Alkohol. Die zwei Säuren unterscheiden sich durch ihr verschiedenes optisches Verhalten — die Paramilchsäure ist dextrogyr, die Gärungsmilchsäure optisch inaktiv — wie auch durch die ver-

<sup>1)</sup> MORISHIMA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48; ASHER u. JACKSON, Zeitschr. f. Biologie 41.

<sup>2)</sup> Zitiert nach MANDEL u. LUSE l. c.

<sup>8)</sup> Amer. Journ. of Physiol, 16.

schiedene Löslichkeit und den verschiedenen Kristallwassergehalt der Kalk- und Zinksalze. Das Zinksalz der Gärungsmilchsäure löst sich bei 14-150 C in 58-63 Teilen Wasser und enthält 18,18 p. c. Kristallwasser, entsprechend der Formel Zn(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + 3H<sub>2</sub>O. Das Zinksalz der Paramilchsäure löst sich bei der obigen Temperatur in 17,5 Teilen Wasser und enthält regelmässig 12,9 p. c. H<sub>2</sub>O, entsprechend der Formel Zn(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> + 2H<sub>2</sub>O. Das Kalksalz der Gärungsmilchsäure löst sich in 9,5 Teilen Wasser und enthält 29,22 p. c. (= 5 Mol.) Kristallwasser, während das Kalziumparalaktat in 12,4 Teilen Wasser sich löst und 24,83 oder 26,21 p. c. (= 4 oder 41/2 Mol.) Kristallwasser enthält. Beide Kalksalze kristallisieren dem Tryosin nicht unähnlich in Kugeln oder Büscheln von sehr feinen mikroskopischen Nadeln. Nach HOPPE-SEYLER und ARAKI. welche genaue Angaben über die optischen Eigenschaften der Milchsäuren und der Laktate gegeben haben, sollen die Lithiumlaktate, mit 7,29 p. c. Li, für die Darstellung und quantitative Bestimmung der Milchsäuren sehr geeignet sein. Weiteres über Salze und spez. Dehnung der Milchsäuren findet man in Hoppe-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch. 7. Aufl. 19031).

Nachweis der Milch-

säuren.

Saize der Milch-

säuren

Der Nachweis der Milchsäuren in Organen und Geweben geschieht nach folgendem Prinzip. Nach vollständiger Extraktion mit Wasser entfernt man das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Zusatz von einer kleinen Menge Schwefelsäure. Die Flüssigkeit wird darauf mit Ätzbaryt im Sieden genau neutralisiert und nach der Filtration zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag mit Alkohol vollständig erschöpft. Aus den vereinigten alkoholischen Extrakten wird der Alkohol vollständig abdestilliert und der neutrale Rückstand mit Ather zur Entfernung des Fettes geschüttelt. Dann nimmt man den Rückstand in Wasser auf, setzt Phosphorsäure zu und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Äther, welcher die Milchsäure aufnimmt. Aus den vereinigten Ätherextrakten wird der Äther abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, und diese Lösung auf dem Wasserbade, um den etwa zurückgebliebenen Äther und flüchtige Säuren zu entfernen, vorsichtig erwärmt. Aus der filtrierten Lösung wird dann durch Kochen mit Zinkkarbonat eine Lösung des Zinklaktates dargestellt, welche zu beginnender Kristallisation eingedampft und dann über Schwefelsäure stehen gelassen wird. Zum sicheren Nachweis ist eine Analyse des Salzes unbedingt notwendig. Nach Heffter?) lässt sich die Milchsäure aus nicht starr gewordenen Muskeln weit vollständiger mit Alkohol als mit Wasser extrahieren.

Fett fehlt nie in den Muskeln. In dem intermuskulären Bindegewebe kommt stets etwas Fett vor; aber auch die Muskelfaser selbst soll Fett enthalten. Der Gehalt der eigentlichen Muskelsubstanz an Fett ist stets gering, gewöhnlichenfalls beträgt er gegen 10 p. m. oder etwas darüber. Einen bedeutenderen Fettgehalt der Muskelfasern findet man nur bei der Fettdegeneration. Ein Teil des Muskelfettes lässt sich leicht, ein anderer nur sehr schwer extrahieren. Der letztere Teil, welcher, wie man annimmt, in der kontraktilen Substanz selbst verteilt ist und reicher an freien Fettsäuren sein soll, steht nach Zuntz und

Fett und Lezithin.

<sup>1)</sup> Vergl. ferner E. JUNGFLEISCH, Compt. rend. 139, 140, 142.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path, u. Pharm. 38.

BOGDANOW 1) in naher Beziehung zur Tätigkeit der Muskeln, indem er nämlich bei der Arbeit verbraucht wird. Lezithin ist ein regelmässiger Bestandteil des Muskels, und es ist sehr wohl möglich, dass das schwer extrahierbare, an Fettsäuren reichere Fett z. T. von einer Zersetzung des Lezithins herrührt. Gehalt an Lezithin ist nicht bedeutend. In normalen, äusserlich fettfreien Hundeherzen fand Rubow<sup>2</sup>) den Lezithingehalt gleich 7,5-8,5 p. c. der Trockensubstanz; für die quergestreiften Muskeln war der Gehalt an Lezithin ziemlich konstant ca. 5,08 p. c. Das Åtherextrakt aus Hundeherzen enthielt 60-70 p. c. Lezithin.

Die Mineralstoffe des Muskels. Die bei der Verbrennung von Muskeln zurückbleibende Asche, deren Menge etwa 10-15 p. m. auf den feuchten Muskel berechnet beträgt, reagiert sauer. In grösster Menge findet man in ihr Kalium, dessen Vorkommen nach Macallum auf die dunklen Querbänder beschränkt ist, und Phosphorsäure. Danach kommen Natrium und Magnesium und endlich Kalzium, Chlor und Eisenoxyd. Sulfate finden sich nur spurenweise in dem Muskel, entstehen aber bei dem Einäschern aus dem Muskeleiweiss und kommen deshalb in reichlicherer Menge in der Asche vor. Kalium und Phosphorsäure enthält der Muskel so reichliche Mengen, dass das Kaliumphosphat unbedingt das im Muskel vorherrschende Salz zu sein scheint. Von Chlor finden sich nur unbedeutende Mengen, die wenigstens zum Teil von einer Verunreinigung mit Blut oder Lymphe herzuleiten sind. Gehalt an Magnesium ist in der Regel bedeutend grösser als der an Kalzium. Eisen kommt nur in geringer Menge vor. Schmey 3) fand, auf frische Muskelsubstanz berechnet, Schwankungen von 0,0129 (Kaninchen) bis 0,0793 (Men-Die Herzmuskulatur war verhältnismässig reich an Eisen, 0,06 schen) p. m. bis 0,109 p. m.

Die Bedeutung der verschiedenen Mineralstoffe für die Funktion des Muskels ist von mehreren Forschern (LOEW, LINGLE, HOWELL, OVERTON, LANGEN-DORFF und HUECK u. a.)4) studiert worden. Durch viele, sehr interessante Untersuchungen sind weitere Beweise für die schon in einem vorigen Kapitel besprochene Ionenwirkung der Elektrolyten und den Antagonismus verschiedener Min Ionen geliefert worden. Diese Untersuchungen deuten ferner darauf hin, dass Fun einem jeden der genannten Ionen Na, Ca und K eine bestimmte Rolle für die Musi Erhaltung der Erregbarkeit, für die Kontraktion und die Erschlaffung des Muskels zukommt, wenn auch die Untersuchungen noch nicht zu einem solchen Abschluss gelangt sind, dass man die Ionenwirkungen klar überblicken könnte. Auf alle Fälle scheint es klar zu sein, dass für das normale Funktionieren des

<sup>1)</sup> Arch, f. (Anat. u.) Physiol, 1897.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52.

<sup>3)</sup> MACALLUM, Journ. of Physiol. 82; SCHMEY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39.

<sup>4)</sup> LÖEB, Amer. Journ. of Physiol. 8 und PFLÜGERS Arch. 80, 91; LINGLE, Ame Journ. of Physiol. 4 (auch Literaturangaben); OVERTON, PFLUGERS Arch. 92 u. 105; LANGI DORFF u. HUECK, ebenda 96.

Muskels eine Zusammenwirkung verschiedener Ionen ein notwendiges Bedingnis Dementsprechend gelingt es auch, mittelst einer mit Sauerstoff gesättigten Durchleitungsflüssigkeit, welche etwa 7 p. m. NaCl nebst kleinen Mengen CaCl. (0,2 p. m.), KCl (0,1 p. m.) und NaHCO<sub>2</sub> (0,1 p. m.) enthält, den Muskel (das Herz) lange Zeit in geregelter Tätigkeit zu erhalten.

Die Gase des Muskels bestehen aus grösseren Mengen Kohlensäure nebst Spuren von Stickstoff.

'ermeabili-tät der Muskeln.

Über die Permeabilität der Muskeln für verschiedene Stoffe liegen umfassende Untersuchungen von Overton¹) vor. Die verschiedenen Hüllen des Muskels, das Sarkolemma und Perimysium internum, setzen der Diffusion der meisten gelösten Kristalloidverbindungen keinen grösseren Widerstand entgegen, während die Muskelfasern dagegen (exklusive des Sarkolemmas) für die Mehrzahl der anorganischen Verbindungen und für viele organische Verbindungen ganz oder beinahe undurchlässig sind. Die Muskelfasern selber sind also wirklich semipermeable Gebilde, die wohl für Wasser, nicht aber z. B. für die Moleküle, resp. Ionen des Natriumchlorides und des Kaliumphosphates durchlässig sind. Für Kolloide sind sowohl die Muskelfasern wie die verschiedenen Hüllen impermeabel.

Das Verhalten der zahlreichen untersuchten Stoffe kann hier nicht wieder-Als allgemeine Regel ergab sich folgendes. Alle Verbingegeben werden. dungen, die, neben einer merklichen Löslichkeit in Wasser, sich in Äthyläther, in den höheren Alkoholen, in Olivenöl und in ähnlichen organischen Lösungsmitteln leicht lösen oder wenigstens in den zuletzt genannten Lösungsmitteln Permeabili- nicht viel schwerer löslich sind als in Wasser, dringen äusserst leicht in die lebenden Muskelfasern ein. Je mehr aber das Teilungsverhältnis einer Verbindung zwischen Wasser einerseits und einem der genannten Lösungsmitteln andererseits zugunsten des Wassers sich verschiebt, um so langsamer geschieht das Eindringen der Verbindung in die Muskelfasern. Durch das Absterben ändern sich die Permeabilitätsverhältnisse wesentlich.

tät der Muskeln.

Für Sauerstoff, Kohlensäure und Ammoniak sind die lebenden Muskelfasern leicht durchdringlich, während sie z. B. für Hexosen und Disaccharide nicht merklich durchlässig sind. Sehr bemerkenswert ist es übrigens, dass ein grosser Teil jener Verbindungen, die im normalen Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere stark beteiligt sind, zu jenen Stoffen gehört, für welche die Muskelfasern (und auch andere Zellen) fast oder ganz undurchlässig sind. Dagegen lassen sich von solchen Stoffen Derivate darstellen, die sehr leicht in die Zellen eindringen, und Overton findet es deshalb auch nicht unmöglich, dass der Organismus zum Teil des Kunstgriffes solche Derivate darzustellen sich bedient, um die Konzentration der Nährstoffe innerhalb des Protoplasmas regulieren zu können.

'ermeabilität der

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 92. Vergl. auch HÖBER, ebends 106 und HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre Bd. 8.

Die Totenstarre des Muskels. Wird ein Muskel dem Einflusse des zirkulierenden, sauerstoffhaltigen Blutes entzogen, wie nach dem Tode des Tieres oder nach Unterbindung der Aorta oder der Muskelarterien (Stensonscher Versuch), so fällt er rascher oder langsamer der Totenstarre anheim. Die unter diesen Verhältnissen auftretende gewöhnliche Starre wird die spontane, aber auch die fermentative Starre genannt, weil man ihre Ursache wenigstens zum Teil in Enzymwirkungen hat sehen wollen. Ein Muskel kann aber auch in anderer Weise starr werden. So tritt die Starre momentan ein beim Erwärmen des Muskels auf 40° bei Fröschen, auf 48-50° bei Säugetieren und auf 53° C bei Vögeln. Das Auftreten der Wärmestarre hängt von der Gerinnung gewisser Eiweissstoffe ab, und ihr Auftreten bei niedrigerer Temperatur bei Kalt- als Die Muskelbei Warmblütern rührt nach v. Fürth daher, dass bei jenen das bei 30-40° C koagulierende lösliche Myogenfibrin präformiert im Muskel vorkommt, während bei diesen die gerinnende Substanz das erst bei höherer Temperatur gerinnende Muskulin (Myosin v. Fürth) ist. Destilliertes Wasser kann auch den Muskel starr machen (Wasserstarre). Säuren, selbst sehr schwache wie die Kohlensäure, können rasch die Starre hervorrufen (Säurestarre) oder das Auftreten derselben beschleunigen. In ähnlicher Weise wirken auch eine Menge chemisch differenter Substanzen, wie Chloroform, Äther, Alkohol, ätherische Öle, Koffein und mehrere Alkaloide. Diejenige Starre, welche durch Säuren oder andere Agenzien, welche wie der Alkohol das Eiweiss koagulieren, hervorgerufen wird, dürfte ebenso wie die Wärmestarre ein ganz anderer Vorgang als die spontane Starre sein.

Bei dem Übergange des Muskels in Totenstarre wird er kürzer und dicker fester, trübe, undurchsichtig und weniger dehnber. Der saure Anteil der amphoteren Reaktion wird stärker, ein Verhalten, welches von den meistern Forschern durch die Annahme einer Milchsäurebildung erklärt wird. Dass diese Zunahme der sauren Reaktion wenigstens zum Teil durch eine Umsetzung eines Teils des Diphosphates in Monophosphat durch Milchsäure bedingt ist, lässt sich wohl auch kaum bezweifeln. Die Angaben darüber, ob in dem totenstarren Muskel daneben auch freie Milchsäure sich vorfindet oder nicht, sind dagegen streitig 1). Die Muskel-Die chemischen Vorgänge, welche bei dem Starrwerden des Muskels in ihm verlaufen, sollen nach den gewöhnlichen Angaben ausser der Säurebildung folgende sein. Bei der Gerinnung des Plasmas entsteht, wie man allgemein annimmt, ein Myosingerinnsel, welches die grössere Härte und die verminderte Durchsichtigkeit bedingen soll, eine Angabe, die unter Berücksichtigung der Untersuchungen von v. Fürth wohl dahin abgeändert werden dürfte, dass hierbei ein aus Myogenund Myosinfibrin bestehendes Gerinnsel entsteht. Das Auftreten des Gerinnsels kann durch die gleichzeitig stattfindende Milchsäurebildung beschleunigt werden. Es wird ferner Kohlensäure gebildet, die indessen nicht aus einer direkten Oxy-

<sup>1)</sup> Es ist hier nicht möglich, auf die streitigen Angaben über die Reaktion des Muskels und die sie bedingenden Stoffe des nüheren einzugehen. Es wird deshalb hier auf die Arbeiten von HEFFTER und RÖHMANN (dies. Kap., S. 448) verwiesen. In diesen Arbeiten sind auch die Untersuchungen früherer Forscher mehr oder weniger vollständig besprochen worden

dation, sondern aus Spaltungsvorgängen hervorgeht. Ein ausgeschnittener Muskel produziert nämlich nach HERMANN¹) auch bei Abwesenheit von Sauerstoff Kohlensäure, wenn er in Totenstarre übergeht. Zu dieser gang und gäbe Ansicht von dem Wesen der Totenstarre ist jedoch zu bemerken, dass Folin²) bei darauf besonders gerichteten Untersuchungen keine Eiweissgerinnung bei der Starre konstatieren konnte.

Da viele Forscher eine vermehrte Bildung von Milcheäure bei dem Auftreten der Totenstarre annehmen, so entsteht zunächst die Frage, aus welchem Muskelbestandteil diese Säure gebildet wird. Am nächsten liegt hier gewiss die Annahme zur Hand, dass die Milchsäure aus dem Glykogen entstehe, und eine Abnahme des Glykogens bei der Starre ist in der Tat auch von einigen Forschern, wie von Nasse und Werther beobachtet worden. Auf der anderen Seite hat jedoch Вöнм<sup>8</sup>) Fälle beobachtet, in welchen gar kein Glykogenverbrauch bei der Starre stattgefunden hatte, und er hat ferner gefunden, dass die Menge der entstehenden Milchsäure dem Glykogengehalte nicht proportional ist. also wohl möglich, dass der Glykogenverbrauch und die Milchsäurebildung im Muskel zwei voneinander unabhängige Vorgänge sein können, und dem oben von der Entstehung der Fleischmilchsäure Gesagten gemäss könnte die Milchsäure im Muskel wohl ein Produkt der Eiweisszersetzung sein. sprung der Kohlensäure ist vielleicht nicht in einer Zersetzung des Glykogens (oder des Zuckers) zu suchen. PFLUGER und STINTZING<sup>4</sup>) haben nämlich gefunden, dass in dem Muskel eine Substanz vorkommt, die beim Sieden mit Wasser reichlich Kohlensäure liefert und die wahrscheinlich dieselbe ist, welche unter Bildung von Kohlensäure bei Tetanus und wohl auch bei der Starre zersetzt wird. Es ist in diesem Zusammenhange daran zu erinnern, dass die Phosphorfleischsäure als Spaltungsprodukte sowohl Milchsäure als Kohlensäure gibt.

Muskeltarre und Hykogenerbrauch.

Starre.

Wenn die Muskelstarre einige Zeit gedauert hat, wird sie wieder gelöst und der Muskel wird weicher. Dies kann teils von einem stärkeren Sauerwerden mit einer Auflösung des Myosingerinnsels durch die Säure und teils von autolytischen Vergängen (Vogel)<sup>5</sup>) herrühren.

Der Stoffwechsel im ruhenden und arbeitenden Muskel. Von einer Reihe hervorragender Forscher, Pflüger und Colasanti, Zuntz und Röhrig<sup>6</sup>) u. a. ist es dargetan worden, dass der Stoffwechsel im Muskel von dem Nervensysteme reguliert wird. Selbst in der Ruhe im gewöhnlichen Sinne, wenn also

<sup>1)</sup> Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln etc. Berlin 1867.

<sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol, 9.

<sup>3)</sup> NASSE, Beitr. z. Physiol. der kontrakt. Substanz, PFLÜGERS Arch. 2; WERTHER, ebenda 46; BÖHM, ebenda 28 u. 46.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 18.

<sup>5)</sup> R. VOGEL, Unters. über Muskelsaft, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902.

<sup>6)</sup> Vergl. die Arbeiten von PFLÜGER und seinen Schülern in seinem Archive, 4, 12, 14, 16, 18; RÖHRIG, PFLÜGERS Arch. 4, S. 57. Vergl. auch ZUNTZ, ebenda 12, S. 522. Über den Stoffwechsel nach Curarevergiftung vergl. man ferner FRANK u. VOIT, Zeitschr. 1. Biologie 42 und FRANK u. GEBHARD, ebenda 48.

keine mechanische Arbeit geleistet wird, befindet sich der Muskel in einem Zustande, welcher von Zuntz und Röhrig als "chemischer Tonus" bezeichnet wurde. Dieser Tonus scheint ein Reflextonus zu sein, und dementsprechend Chemischer Tonus. kann er durch Aufheben der Verbindung zwischen den Muskeln und den nervösen Zentralorganen, durch Durchschneiden des Rückenmarkes oder der Muskelnerven herabgesetzt werden. Die Möglichkeit, durch verschiedene Eingriffe den chemischen Tonus des Muskels herabsetzen zu können, liefert ein wichtiges Hilfsmittel zur Entscheidung der Frage, welchen Umfanges und welcher Art die in Methoden dem Muskel in der Ruhe in gewöhnlichem Sinne verlaufenden chemischen Pro- suchung des zesse seien. Behufs einer vergleichenden chemischen Untersuchung der in dem wechsels im Muskel. arbeitenden und dem ruhenden Muskel verlaufenden Prozesse hat man sonst in verschiedener Weise verfahren. Man hat nämlich teils ausgeschnittene, gleichnamige, arbeitende und ruhende Muskeln, teils das arterielle und venöse Muskelblut in der Ruhe und bei der Arbeit verglichen, und endlich hat man auch den Gesamtstoffwechsel, d. h. die Einnahmen und Ausgaben des Organismus in diesen zwei verschiedenen Zuständen untersucht.

Durch die nach diesen verschiedenen Methoden ausgeführten Untersuchungen hat man gefunden, dass der ruhende Muskel aus dem Blute Sauerstoff aufnimmt und an dasselbe Kohlensäure abgibt, und ferner, dass die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes grösser als diejenige Sauerstoffmenge ist, welche die gleichzeitig abgegebene Kohlensäure enthält. Der Muskel hält also in irgend einer Verbindung einen Teil des in der Ruhe aufgenommenen Sauerstoffes zurück. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel und damit auch der Gaswechsel im Muskel gesteigert. Der Tierorganismus nimmt während der Arbeit bedeutend mehr Sauerstoff als in der Ruhe auf und scheidet auch bedeutend mehr Kohlensäure aus. Die Menge Sauerstoff, welche als Kohlensäure den Körper verlässt, ist jedoch während der Arbeit regelmässig bedeutend grösser als die in derselben bei der Mus-Zeit aufgenommene Sauerstoffmenge, und das venöse Muskelblut ist während der Arbeit ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure als in der Ruhe. Der Gaswechsel im Muskel verhält sich also bei der Arbeit umgekehrt wie in der Ruhe, indem nämlich der arbeitende Muskel eine Kohlensauremenge abgibt, welche der gleichzeitig aufgenommenen Sauerstoffmenge nicht entspricht, sondern bedeutend grösser ist. Es folgt hieraus, dass bei der Muskelarbeit nicht nur Oxydations-, sondern auch Spaltungsprozesse verlaufen, was auch daraus hervorgeht, dass ausgeschnittene blutleere Muskeln einige Zeit in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten können und dabei auch Kohlensäure abgeben (HERMANN)¹).

Während der Muskelruhe in gewöhnlichem Sinne findet ein Glykogenverbrauch statt. Dies geht daraus hervor, dass die Menge des Glykogens vermehrt und dementsprechend der Glykogenverbrauch herabgesetzt ist in solchen Muskeln, deren chemischer Tonus infolge Nervendurchschneidung oder in

<sup>1)</sup> l. c. Über Gaswechsel im ausgeschnittenen Muskel vergl. man ferner, J. Tissor, Archives de Physiol. (5) 6 u. 7 und Compt, rend. 120,

Cohleydrat-rbrauch Arbeit. anderer Weise herabgesetzt worden ist (BERNARD, CHANDELON, VAY)1) u. a. Bei der Arbeit ist dieser Glykogenverbrauch gesteigert, und durch die Untersuchungen mehrerer Forscher (NASSE, WEISS, KÜLZ, MARCUSE, MANCHÉ, MORAT und Dufour) 2) ist die Tatsache sicher festgestellt worden, dass die Menge des Glykogens in den Muskeln bei der Arbeit rasch und stark abnimmt. Bei der Arbeit wird auch, wie die Untersuchungen von CHAUVEAU und KAUFMANN, QUINQUAUD, MORAT und DUFOUR, CAVAZZANI und namentlich von SEEGEN 3) gezeigt haben, Zucker aus dem Blute aufgenommen und verbraucht. SEEGEN findet eine sehr reichliche Zuckerbildung in der Leber statt, das Lebervenenblut ist dementsprechend wesentlich reicher an Zucker als das Pfortaderblut und dieser Blutzucker soll nach ihm die Quelle zur Wärmebildung und Arbeitsleistung überhaupt sein. Es ist allerdings wahr, dass gegen einige dieser Untersuchungen wichtige Einwände erhoben werden können, und eine Zuckerbildung in dem von SEEGEN behaupteten Umfange ist von mehreren Forschern, in letzter Zeit von Zuntz und Mosse, in Abrede gestellt worden; aber trotzdem dürfte kein Zweifel darüber bestehen können, dass bei der Muskelarbeit Zucker verbraucht wird. Einen direkten Beweis hierfür hat in neuerer Zeit Joh. Müller () geliefert. In Versuchen mit überlebenden Katzenherzen, die mit einer zuckerhaltigen Salzlösung durchblutet wurden, konnte er nämlich einen unzweifelhaften, nicht unbedeutenden Zuckerverbrauch nachweisen.

Die amphotere Reaktion des ruhenden Muskels schlägt während der Arbeit in eine stärker saure um (Du Bois-Reymond u. a.), und diese saure Reaktion nimmt wenigstens bis zu einer gewissen Grenze mit der Arbeit zu. Die rascher sich kontrahierenden blassen Muskeln sollen auch nach Gleiss 5) während der Arbeit mehr Säure als die langsamer sich kontrahierenden roten produzieren. ung im eitenden Die bei der Arbeit auftretende saure Reaktion leitete man früher allgemein von einer Milchsäurebildung her, eine Ansicht, die indessen später von ASTASCHEWSKY, PFLUGER und WARREN, welche in den tetanisierten Muskeln weniger Milchsäure als in den ruhenden fanden, bekämpft worden ist. Auch MONARI fand eine Abnahme der Milchsäure im Muskel infolge der Arbeit, und nach HEFFTER soll durch Tetanus erzeugende Gifte der Milchsäuregehalt des Muskels ver-

ckerverrauch.

Lurebilfuskel.

<sup>1)</sup> CHANDELON, PFLÜGERS Arch. 18; VAY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 84, wo man auch die einschlägige Literatur findet.

<sup>2)</sup> NASSE, PFLÜGERS Arch. 2; WEISS, Wien. Sitzungsber. 64, Abt. 2; KÜLZ in LUDWIG-Festschrift Marburg 1890; MARCUSE, PFLTGERS Arch. 89; MANCHÉ, Zeitschr. f. Biologie 25; MORAT u. DUFOUR, Arch. de Physiol. (5) 4.

<sup>3)</sup> CHAUVEAU u. KAUFMANN, Compt. rend. 108, 104, 105; QUINQUAUD, MALYS Jahresber. 16, S. 321; Morat u. Dufour l. c.; CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol. 8; SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, Zentralbl. f. Physiol. 8, S. 417 u. 9 u. 10; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895 u. 1896; PFLUGERS Arch. 50.

<sup>4)</sup> MOSSE, PFLUGERS Arch. 68; ZUNTZ, Zentralbl. f. Physiol. 10 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896, S. 538. Vergl. auch Fr. Schenk in Pflügers Arch. 61 u. 65; MÜLLER, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 8.

<sup>5)</sup> PFLÜGERS Arch. 41.

mindert werden. Dem gegenüber haben aber MARCUSE und WERTHER eine, wie es scheint, unzweifelhafte Milchsäurebildung bei der Arbeit konstatieren können, und die Angaben sind also sehr streitig. Für eine Milchsäurebildung während der Arbeit sprechen aber andere Beobachtungen. Spiro fand einen vermehrten Milchsäuregehalt im Blute nach der Arbeit. COLASANTI und MOSCATELLI fanden kleine Mengen Milchsäure im Harne von Menschen nach Milchs angestrengten Märschen und WERTHER beobachtete endlich ein reichliches Übertreten von Milchsäure in den Froschharn nach Tetanus. Nach HOPPE-SEYLER soll dagegen, in Übereinstimmung mit seiner Ansicht über die Entstehungsweise der Milchsäure überhaupt, bei der Arbeit Milchsäure in den Muskeln nicht regelmässig, sondern nur bei nicht ausreichender Sauerstoffzufuhr gebildet werden. ZILLESSEN 1) hat in der Tat auch gefunden, dass bei künstlicher Absperrung der Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln während des Lebens mehr Milchsäure als unter normalen Verhältnissen gebildet wird.

Es ist einleuchtend, dass die Versuche mit Muskeln in situ, also mit von Blut durchströmten Muskeln, für die vorliegende Frage aus dem Grunde nicht entscheidend sein können, weil die bei der Arbeit vielleicht gebildete Milchsäure mit dem Blute den Muskeln entführt wird. Gegen diejenigen Versuche, in welchen man nach übermässiger Arbeit Milchsäure im Blute oder im Harne Milchs gefunden hat, wie auch besonders gegen die Versuche mit ausgeschnittenen arbeitenden Muskeln lässt sich dagegen der Einwand erheben, dass in diesen Fällen die Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln nicht ausreichend gewesen sei, und dass die infolge hiervon stattgefundene Milchsäurebildung, der Ansicht von HOPPE-SEYLER entsprechend, keinem ganz normalen Vorgange entspricht. Frage nach einer Milchsäurebildung im arbeitenden Muskel unter ganz physiologischen Verhältnissen ist also noch etwas strittig, wenn auch mehrere Beobachtungen eine solche mindestens höchst wahrscheinlich machen.

Nach Siegfried nimmt die Menge der Phosphorfleischsäure während der Arbeit ab. Dies gilt jedoch nach MACLEOD nur für intensive Muskelarbeit, während sonst bei der Arbeit hauptsächlich der nicht in Nukleonen vorhandene, organisch gebundene Phosphor vermindert und die Menge der Phosphate vermehrt werden soll. Dieses letztere stimmt mit einer älteren Beobachtung von WEYL und ZEITLER 2, derzufolge der arbeitende Muskel eine grössere Menge Phosp Phosphorsäure als der ruhende enthält. Wie in dem toten rührt in dem arbeitenden Muskel die etwas stärker saure Reaktion wahrscheinlich zum Teil von einem grösseren Gehalte an Monophosphat her.

<sup>1)</sup> ASTABCHEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; WARREN, PFLÜGERS Arch. 24; MONARI, MALYS Jahreaber. 19, S. 303; HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81; MARCUSE l. c.; WERTHER, PFLUGERS Arch. 46; SPIRO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; COLASANTI u. MOSCATELLI, MALYS Jahresber. 17, S. 212; HOPPE-SEYLER l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, S. 476; ZILLESSEN, ebenda 15.

<sup>3)</sup> SIEGFRIED, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; MACLEOD, ebenda 28; WEYL u. ZEITLER, ebenda 6, 8, 557.

Der Gehalt ausgeschnittener Muskeln an Eiweiss soll nach den Angaben älterer Forscher infolge der Arbeit abnehmen. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern bestritten. Ebenso sind die älteren Angaben über die Menge der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe im Muskel in der Ruhe und bei der Arbeit unsicher. Nach den Untersuchungen von Momari<sup>1</sup>) soll die Gesamtmenge des Kreatins und Kreatinins bei der Arbeit sich vermehren und zwar bei einem Übermasse von Muskelarbeit besonders die Kreatininmenge. Das Kreatinin entsteht dabei im wesentlichen aus dem Kreatin. Bei übermässiger Arbeit findet sich nach Monari im Muskel auch Xanthokreatinin, dessen Menge ein Zehntel von der Menge des Kreatinins betragen kann. Die Purinbasen werden nach Burian<sup>2</sup>) durch gesteigerte Neubildung von solchen während der Arbeit vermehrt (vergl. oben S. 456). Dass der arbeitende Muskel eine geringere Menge wasserlösliche und eine grössere Menge in Alkohol lösliche Stoffe als der ruhende enthält, scheint sicher dargetan zu sein (Helmholtz <sup>8</sup>).

ickstoffmecheing withnd oder seh der Die Frage nach dem Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandteile des Muskels in Ruhe und während der Arbeit hat man auch durch Bestimmungen der Gesamtstickstoffausscheidung in diesen verschiedenen Körperzuständen zu entscheiden versucht. Während man früher, in Übereinstimmung mit der Ansicht Liebigs, es als feststehend betrachtete, dass die Stickstoffausscheidung durch den Harn infolge der Arbeit sich vermehre, haben spätere Untersuchungen, besonders von Voit an Hunden und von Pettenkoffen und Vort an Menschen, zu einem ganz anderen Resultate geführt. Sie haben nämlich gezeigt, was auch spätere Forscher, wie J. Munk, Hirschfeld u. u. bestätigt haben, dass die Arbeit ohne eine Steigerung, jedenfalls ohne wesentliche Steigerung der Stickstoffausscheidung von statten gehen kann.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch Beobachtungen, die eine nicht unbedeutende Steigerung des Eiweissumsatzes während oder nach der Arbeit gezeigt haben. Es gehören hierher die Beobachtungen von FLINT und PAVY an einem Schnellläufer, von v. Wolff, v. Funke, Kreuzhage und Kellner an einem Pferde, von Dunlop und seinen Mitarbeitern an arbeitenden Menschen, von Krummacher, Pflüger, Zuntz und seinen Schülern<sup>5</sup>) u. a. Es gehören hierher ferner die Untersuchungen über die Ausscheidung des Schwefels in der Ruhe und während der Arbeit. Die Ausscheidung von Stickstoff und Schwefel läuft bei ruhenden und arbeitenden Personen dem Eiweissumsatze parallel, und

<sup>1)</sup> MALYS Jahresber. 19, S. 296.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

<sup>3)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol, 1845.

<sup>4)</sup> VOIT. Untersuch. über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel, München 1860 und Zeitschr. f. Biologie 2; J. MUNK, Arch. f. (Anst. u.) Physiol. 1890 u. 1896; HIRSCHFELD, VIRCHOWS Arch. 121.

<sup>5)</sup> FLINT, Journ. of Anat. u. Physiol. 11 u. 12; PAVY, The Lancet 1876 u. 1877; WOLFF, v. FUNKE, KELLNER, Zit. nach Voit in Hermanns Handb. 6, S. 197; DUNLOP, NOEL-PATON, STOCKMAN u. MACCADAM, Journ. of Physiol. 22; KEUMMACHER, Zeitschr. f. Biologie 33; PFLÜGER in seinem Arch. 50; ZUNTZ, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

die Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Schwefels ist deshalb auch ein Stickstoff-Mass der Eiweisszersetzung. Es liegen nun sowohl ältere Untersuchungen von Schwefel-ENGELMANN, FLINT und PAVY, wie auch neuere von BECK und BENEDICT 1), von Dunlop und seinen Mitarbeitern vor, die eine vermehrte Schwefelausscheidung während oder nach der Arbeit konstatiert haben und die also ebenfalls einer gesteigerten Eiweissumsetzung infolge der Muskelarbeit das Wort reden.

dung.

Dass aber ein gesteigerter Eiweisszerfall keine notwendige direkte Folge der Arbeit ist, geht daraus hervor, dass mehrere Forscher wie Caspari, Born-STEIN, KAUP, WAIT, A. LOEWY, ATWATER und BENEDICT 2) sogar eine Zurückhaltung von Stickstoff und einen Eiweissansatz während und infolge der Arbeit beobachtet haben. Die widersprechenden Beobachtungen über den Eiweissumsatz während und infolge der Arbeit stehen übrigens nicht unvermittelt einander umsatz und gegenüber, denn auf die Grösse des Eiweissumsatzes wirken viele Nebenumstände, wie die Menge und Zusammensetzung der Nahrung, der Fettbestand des Körpers, die Wirkung der Arbeit auf den Respirationsmechanismus usw. ein, und diese können das Versuchsergebnis wesentlich beeinflussen.

Arbeit.

In neuester Zeit hat STEYRER 2) in einem Versuche gefunden, dass der Muskelsaft eines anhaltend tetanisierten Muskels etwas ärmer an Muskulin und entsprechend reicher an Myogen als der Saft des entsprechenden, nicht tetanisierten Muskels war. Hieraus lassen sich noch keine bestimmten Schlüsse ziehen, es spricht aber diese Beobachtung nicht für einen Verbrauch von Eiweiss während der Arbeit.

Die älteren Untersuchungen über den Fettgehalt ausgeschnittener Muskeln in der Ruhe und während der Arbeit hatten zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Nach den neueren Untersuchungen von Zuntz und Bogdanow<sup>4</sup>) würde dagegen das dem Muskelfaser angehörige, schwer extrahierbare Fett bei der Arbeit beteiligt sein, und es gibt ausserdem mehrere Stoffwechselversuche von Vort, Pettenkofer und Voit, J. Frentzel.5) u. a., welche einen vermehrten Fettumsatz während der Arbeit wahrscheinlich machen oder beweisen.

Fett und arbeit.

Fasst man die Resultate der bisherigen Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel zusammen, so findet man die Arbeit durch folgendes charakterisiert. Der arbeitende Muskel nimmt mehr Sauerstoff auf und gibt mehr Kohlensäure ab als der ruhende; doch ist die Kohlensäureabgabe in bedeutend höherem Grade als die Sauerstoffaufnahme ge-Es findet auch gewöhnlich infolge der Arbeit eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten,  $\frac{CO_2}{O}$ , statt, was jedoch — wie in einem folgenden Kapitel über den Stoffwechsel näher auseinandergesetzt werden soll - nicht

<sup>1)</sup> ENGELMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1871; BECK u. BENEDICT, PFLUGERS Arch. 54 im übrigen Fussnote 5, S. 472.

<sup>2)</sup> CASPARI, PFLÜGERS Arch. 83; BORNSTEIN, ebenda; KAUP, Zeitschr. f. Biologie 43; WAIT, U. S. Depart Agricult. Bull. 89 (1901); ATWATER u. BENEDICT, ebenda, Bull. 69 (1899); LOEWY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1901.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 4.

<sup>4)</sup> Vergl, Fussnote 1, S. 465.

<sup>5)</sup> PFLUGERS Arch. 68.

hemische organge arbeiten den und

durch die Art der im Muskel bei genügender Sauerstoffzufuhr während der Arbeit verlaufenden Prozesse bedingt ist. Bei der Arbeit findet ein Verbrauch von Kohlehydraten, Glykogen und Zucker, statt. Bei der Arbeit wird die Reaktion mehr sauer als vorher. Inwieweit dies durch eine Neubildung von Milchsäure bedingt ist, darüber gehen die Ansichten auseinander. mehrter Fettverbrauch ist mehrmals beobachtet worden. Die Menge des organisch gebundenen Phosphors nimmt ab, die Purinstoffe werden vermehrt und eine Zunahme der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe der Kreatiningruppe scheint vorzukommen. Den Eiweissumsatz hat man in einigen Versuchsreihen vermehrt gefunden, in anderen dagegen nicht; eine gesteigerte Stickstoffausscheidung scheint jedoch keine notwendige, direkte Folge der Muskelarbeit zu sein.

An das nun Angeführte knüpft sich die Frage nach dem materiellen Substrate der Muskelarbeit, insoferne als diese letztere in chemischen Umsetzungen ihren Grund hat, auf das innigste an. Früher suchte man mit LIEBIG die Quelle der Muskelkraft in einer Umsetzung von Eiweissstoffen; heutzutage ist man aber einer anderen Ansicht. Fick und Wislicenus 1) bestiegen den Berg Faulhorn und berechneten die Grösse der von ihnen dabei geleisteten mechanischen Arbeit. Mit ihr verglichen sie dann das mechanische Äquivalent der in derselben Zeit umgesetzten, aus der Stickstoffausscheidung mit dem Harne zu berechnenden Eiweissmenge und sie fanden dabei, dass die tatsächlich geleistete Arbeit lange nicht durch den Eiweissverbrauch gedeckt werden konnte. Es war hiermit also bewiesen, dass das Eiweiss allein nicht das materielle Substrat der Muskelarbeit gewesen war und dass diese letztere vielmehr zum allergrössten Teil von dem Umsatz stickstofffreier Substanzen herrührte. lichen Schlüssen führten auch die Stoffwechselversuche von Volt, von Petten-KOFER und VOIT und anderen Forschern, welche zeigten, dass bei unveränderter Stickstoffausscheidung die Kohlensäureausscheidung während der Arbeit höchst bedeutend vermehrt war. Man betrachtet es nunmehr auch als sicher bewiesen, dass die Muskelarbeit wesentlich durch den Umsatz stickstofffreier Substanzen bedingt sein kann. Dagegen wäre die Annahme nicht berechtigt, dass die Muskelarbeit ausschliesslich auf Kosten der stickstofffreien Substanzen geschehe und dass die Eiweissstoffe als Kraftquelle ohne Belang seien.

In dieser Hinsicht sind namentlich die Untersuchungen von PFLÜGER<sup>2</sup>) von grossem Interesse. Er ernährte eine Dogge während mehr als 7 Monate mit Fleisch, dessen Gehalt an Fett und Kohlehydraten so gering war, dass er für die Erzeugung der Herzarbeit allein nicht genügte, und er liess das Tier uellen der während Perioden von 14, 35 oder sogar 41 Tagen schwere Arbeit ausführen. Das unzweifelhafte Resultat dieser Versuchsreihen war, dass volle "Muskelarbeit bei Abwesenheit von Fett und Kohlehydrat in vollendetster Kraft sich vollzieht",

aellen Muskelkraft

kraft.

<sup>1)</sup> Vierteljahrschr. d. Zürich. naturf. Gesellsch. 10. Zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866, S. 309.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 50.

und die Fähigkeit des Eiweisses, als Quelle der Muskelkraft zu dienen, lässt sich also nicht leugnen.

Es können also sowohl die stickstoffhaltigen wie die stickstofffreien Nährstoffe als Kraftquellen dienen; über den relativen Wert derselben gehen aber die Ansichten auseinander. Nach Pflüger geschieht keine Muskelarbeit ohne Eiweisszersetzung, und die lebendige Zellsubstanz bevorzugt in der Wahl immer das Eiweiss und verschmäht das Fett und den Zucker. Erst wenn das Eiweiss fehlt, begnügt sie sich mit diesen. Andere Forscher dagegen sind der Ansicht, dass der Muskel in erster Linie von dem Vorrate an stickstofffreien Nahrungsstoffen zehrt. Nach Seegen, Chauveau und Laulanié 1) soll der Zucker sogar die einzige direkte Quelle der Muskelkraft sein. Die letztgenannten Forscher Quellen sind dementsprechend der Ansicht, dass auch das Fett nicht direkt, sondern erst nach vorgängiger Umwandlung in Zucker für die Arbeit verwertet wird, eine Ansicht, deren Unhaltbarkeit indessen von Zuntz und seinen Mitarbeitern dargelegt worden ist. Wenn das Fett erst in Zucker umgewandelt werden müsste, ehe es der Arbeit dienen könnte, müsste nach Zuntz eine bestimmte Kraftleistung bei Fettnahrung etwa 30 p. c. Energie mehr erfordern als bei Kohlehydratzufuhr; aber dies ist nicht der Fall. Es sind vielmehr nach den Untersuchungen von Zuntz (zusammen mit) Loeb, Heinemann, Frentzel und Reach alle Nährstoffe annähernd gleich befähigt, dem Muskel als Arbeitsmaterial zu Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Fettes als Quelle der Muskelkraft haben auch die umfassenden Stoffwechseluntersuchungen von ATWATER und Benedict<sup>2</sup>) geführt. Das Gesetz der Vertretung der Nährstoffe nach ihrem Brennwerte behält also auch bei der Muskelarbeit seine Geltung, und das Fett Quellen wirkt dementsprechend mit seinem ganzen Energieinhalte, ohne vorher in Zucker umgewandelt zu werden. Von dem Mengenverhältnisse, in dem die Nährstoffe dem Muskel zur Verfügung stehen, hängt es ab, welchen er bevorzugt. Eine unmittelbare Vertretung des Körpermateriales durch die mit der Nahrung zugeführten Stoffe scheint indessen bei der Muskeltätigkeit im gewöhnlichen Nahrungs-Nach Johansson und Koraen<sup>3</sup>) wird nämlich zustande nicht stattzufinden. die durch eine bestimmte Arbeit bedingte CO2-Abgabe durch Zufuhr von Nahrungsstoffen (Eiweiss oder Zucker) nicht beeinflusst.

Als Kraftquelle bezeichnet SIEGFRIED, wie schon oben angegeben, auch die Phosphorfleischsäure. Nach den Untersuchungen von ihm und KRÜGER\*) kommt im Muskel zum Teil fertige Phosphorfleischsäure, die bei der Spaltung unter anderem Kohlensäure liefert. und zum Teil eine hypothetische Aldehydverbindung derselben vor, eine Verbindung, die Phospi erst durch Oxydation in Phosphorfleischsäure übergeht. Nach SIEGFRIED liegt deshalb die felschs Annahme nahe, dass in dem ruhenden Muskel, wo mehr Sauerstoff verbraucht als in der

ŕ

ţ

<sup>1)</sup> Vergl. die Arbeiten von SREGEN, Fussnote 8, S. 470, die Arbeiten von CHAUVEAU wie auch von ihm und seinen Mitarbeitern in den Compt. rend. 121, 122 u. 128; LAULANIE, Arch. de Physiol. (5) 8.

<sup>2)</sup> LOEB, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; HEINEMANN, PFLÜGERS Arch. 88; FRENTZEL u. REACH, ebenda; ATWATER u. BENEDICT, U. S. Departm. of agricult. Bull. Nr. 186 und Ergebnisse der Physiologie 8.

<sup>8)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 18.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

hlensäure ausgeschieden wird, diese reduzierende Aldehydsubstanz sich allmählich zu P orfleischsäure oxydiert, die dann unter Abspaltung von Kohlensäure vom tätigen Murbraucht wird.

Quantitative Zusammensetzung des Muskels. Für rein praktis Zwecke, wie für die Bestimmung des Nährwertes verschiedener Fleischsor ist eine Menge Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt word Mehr exakte wissenschaftliche Analysen, mit genügender Rücksicht auf die Meder verschiedenen Eiweissstoffe und der übrigen Muskelbestandteile ausgefügibt es dagegen nicht; sie sind nämlich unvollständig und beziehen sich auf bestimmte Bestandteile.

Um dem Leser eine etwaige Vorstellung von der Zusammensetzung Muskelsubstanz zu geben, teile ich hier folgende, zum grössten Teil dem L buche K. B. Hofmanns<sup>4</sup>) entlehnte Übersichtstabelle, die indessen den jetzi Anforderungen leider nicht entspricht, mit. Die Zahlen sind auf 1000 T berechnet.

D 64.6.					en:		Vögeln	Kaltblütern
Feste Stoffe							225—282	200
Wasser						745—783	717—773	800
Organische Stoffe		•		•	٠		217 <b>—26</b> 3	180—190
Anorganische Stoff	e		•			<b>9—10</b>	10—19	10-20
Myosin						35—106	29,8—111	29,7—87
Stromasubstanz (I	) a n	ILE	:WE	KI	).	78 <i>—</i> 161	88,0 — 184	70,0—121
Kreatin						2	3,4	2,3
Xanthinkörper .						1,3—1,7	0.7 - 1.3	_
Inosinsaure (Baryı						0,1	0,1-0,3	_
Protsaure						<u>-</u>	· — ·	7,0
Taurin						0,7 (Pferd)		1,1
Inosit						0,03	_	
Glykogen						4-37	_	3-5
Milcheäure						0,4-0,7		
Phosphorsäure .						3,4-4,8		
Kali						<b>3</b> ,0— <b>4</b> ,0		
Natron						0,3		
Kalk						0,2		
Magnesia						0,4		
Chlornatrium						0.04 - 0.1		
Eisenoxyd				:		0.04-0.1		
zioczonyu	•	•	•	•	•	0,02 0,2		

In dieser Tabelle, welche übrigens in Anbetracht der bedeutende kungen, welche in der Zusammensetzung des Muskels vorkommen köreinen untergeordneten Wert hat, finden sich keine Angaben über des Fettes. Wegen der sehr schwankenden Menge des Fettes in ör und der Mangelhaftigkeit älterer Bestimmungsmethoden ist es in ör kaum möglich, zuverlässige Mittelwerte 1) für diesen Stoff anzufünach möglichst sorgfältigem Wegpräparieren von allem ohne che mittel aus dem Muskel zu entfernenden Fett, bleibt nämlich stets ein

nti-Zuneng der

<sup>1)</sup> KARL B. HOFMANN, Lehrb. d. Zoochem. Wien 1876, S. 104.

<sup>2)</sup> Vergl. STEIL, PFLÜGERS Arch. 61.

Menge intermuskulären Fettes, welches nicht dem eigentlichen Muskelgewebe angehört, zurück. Die kleinste Fettmenge im Muskel vom mageren Ochsen beträgt nach Grouven 6,1 p. m. und nach Petersen 7,6 p. m. Der letztgenannte Forscher fand auch regelmässig bei Rindern einen geringeren Fettgehalt, 7,6-8,6 p. m., in dem Vorderteil und einen grösseren, 30,1-34,6 p. m., in dem Hinterteil der Tiere, ein Verhalten, welches STEIL<sup>1</sup>) jedoch nicht bestätigt Einen niedrigen Fettgehalt hat man auch in den Muskeln wilder Tiere Fettg gefunden. Es fanden z. B. König und Farwick in den Muskeln der Extremitäten beim Hasen 10,7 und in den Muskeln des Rebhuhnes 14,3 p. m. Fett. Die Muskeln von Schweinen und gemästeten Tieren sind, wenn alles anhängende Fett entfernt worden ist, sehr fettreich, mit 40-90 p. m. Sehr reich an Fett sind auch die Muskeln einiger Fische. Es enthält z. B. nach Almén das Fleisch von Lachs, Makrele und Aal resp. 100, 164 und 329 p. m. Fett<sup>2</sup>)

Die Menge des Wassers in den Muskeln unterliegt bedeutenden Schwan-Einen besonderen Einfluss übt der Fettgehalt aus, und zwar derart, dass das Fleisch im allgemeinen in dem Masse ärmer an Wasser als es reicher an Fett ist. Der Gehalt an Wasser hängt jedoch nicht von dem Fettgehalte allein, sondern auch von mehreren anderen Umständen ab, unter welchen auch das Alter der Tiere zu nennen ist. Bei jüngeren Tieren sind die Organe im allgemeinen und sonach auch die Muskeln ärmer an festen Stoffen und reicher an Wasser. Beim Menschen nimmt der Wassergehalt bis zum kräftigen Mannes-gehal alter ab, nimmt aber dann gegen das Greisenalter wieder zu. Es wirken auf den Wassergehalt auch Arbeit und Ruhe derart ein, dass der arbeitende Muskel mehr Wasser als der ruhende enthält. Das ununterbrochen arbeitende Herz soll angeblich auch die wasserreichste Muskulatur haben. Dass der Wassergehalt unabhängig von dem Fettgehalte wechseln kann, zeigt sich deutlich bei einem Vergleich der Muskeln verschiedener Tierklassen. Bei den Kaltblütern haben die Muskeln im allgemeinen einen höheren, bei den Vögeln einen niedrigeren Wassergehalt. Wie verschieden der Wassergehalt (unabhängig von dem Fettgehalte) in dem Fleische verschiedener Tiere sein kann, geht sehr deutlich bei einem Vergleiche von Rinder- und Fischfleisch hervor. Nach den Analysen Alméns<sup>8</sup>) enthalten die Muskeln von mageren Ochsen 15 p. m. Fett und 767 p. m. Wasser; das Fleisch des Hechtes enthält dagegen nur 1,5 p. m. Fett und 839 p. m. Wasser.

Für gewisse Zwecke und namentlich für die Ausführung von Stoffwechselversuchen ist es von Wichtigkeit, die elementäre Zusammensetzung des Fleisches zu kennen. Bezüglich des Stickstoffgehaltes hat man in dieser Hinsicht für das frische, magere Fleisch nach dem Vorschlage Voits früher die Zahl 3,4 p. c.

<sup>1)</sup> Vergl. STEIL, PELÜGERS Arch. 61.

<sup>2)</sup> Bezüglich sowohl der obigen Literaturangaben wie auch der ausführlicheren Angaben über die Zusammensetzung des Fleisches verschiedener Tiere wird auf das Buch von KÖNIG, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, 4. Aufl., verwiesen.

<sup>3)</sup> Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877 und MALYs Jahresber. 7.

Stickstoffgehalt des Fleisches. als Mittel angenommen. Nach Nowak und Huppert 1) kann jedoch diese Zahl um 0,6 p. c. schwanken, und bei genauen Versuchen ist es deshalb notwendig, besondere Stickstoffbestimmungen auszuführen. Vollständige Elementaranalysen des Fleisches sind später mit grosser Sorgfalt von Argutinsky ausgeführt worden. Als Mittel für das im Vacuo getrocknete, entfettete Ochsenfleisch, nach Abzug des Glykogens, erhielt er dabei folgende abgerundete Zahlen. C 49,6; H 6,9; N 15,3; 0 + S 23,0 und Asche 5,2 p. c. Köhler fand als Mittel für wasserund fettfreies Rindfleisch C 49,86; H 6,78; N 15,68; 0 + 8 22,3 p. c., also sehr ähnliche Zahlen. Derselbe Forscher hat ähnliche Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt und auch den Kalorienwert der asche- und fettfreien Fleischtrockensubstanz bestimmt. Dieser Wert war pr. 1 g Substanz 5,599—5,677 Kal. Das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff, welches ARGUTINSKY "Fleischquotient" nennt, ist nach ihm im Mittel gleich 3,54:1. Aus den Analysen Köhlers lässt sich als Mittel für Rindfleisch 3,15:1 und für Pferdefleisch 3,38:1 berechnen. Von dem Gesamtstickstoffe des Fleisches kamen in den Bestimmungen SALKOWSKIS im Rindfleisch: auf unlösliches Eiweiss 77,4, auf lösliches Eiweiss 10,08 und auf übrige lösliche Stoffe 12,52 p. c. Stickstoff. Nach Frentzel und Schreuer<sup>2</sup>) kommen von dem Gesamtstickstoffe etwa 7,74 p. c. auf die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Fleischquotient.

> Über die Mengen der Mineralbestandteile der Muskeln von Menschen und Tieren liegen ausführliche Untersuchungen von KATZ 3) vor. kungen der verschiedenen Elemente sind sehr beträchtlich. Das Schweinefleisch ist bedeutend reicher an Natrium, dem Kalium gegenüber, als andere Fleisch-Der Gehalt an Magnesium ist in allen untersuchten Fleischsorten mit Ausnahme von Schellfisch-, Aal- und Hechtfleisch grösser, oft bedeutend grösser als der Gehalt an Kalzium. Das Rindfleisch ist sehr arm an Kalzium. Kalium und Phosphorsäure sind in allem Fleisch die in grösster Menge vorkommenden Mineralstoffe.

Gehalt an Mineralstoffen.

#### Glatte Muskeln.

Die glatten Muskeln reagieren in der Ruhe neutral oder alkalisch (DU Bois-Reymond). Während der Arbeit reagieren sie sauer, wie aus der Beobachtung Bernsteins, dass der fast beständig kontrahierte Schliessmuskel von Eiweiss-körper der Anodonta im Leben sauer reagiert, hervorgeht. Auch die glatten Muskeln glatten Muskeln können, wie HEIDENHAIN und KÜHNE<sup>4</sup>) gezeigt haben, in Totenstarre übergehen

<sup>1)</sup> VOIT, Zeitschr. f. Biolog. 1; HUPPERT, ebenda 7; NOWAK, Wien. Sitzungsber. 64.

<sup>2)</sup> ARGUTINSKY, PFLÜGERS Arch. 55; KÖHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81; SAL-KOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1894; FRENTZEL u. SCHREUER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902.

<sup>3)</sup> PFLÜGERS Arch. 63. Vergl. auch SCHMEY, Fussnote 3, S. 465.

<sup>4)</sup> Du Bois-Reymond bei Nasse in Hermanns Handb. 1, S. 339; Bernstein, ebenda; HEIDENHAIN, chenda S. 340, mit HELLWIG, chenda S. 339; KÜHNE, Lehrb. S. 331.

und dabei sauer werden. Ein langsam spontan gerinnendes Plasma hat man auch in mehreren Fällen beobachtet.

Über die Eiweisskörper der glatten Muskeln liegen ältere Angaben von HEIDENHAIN und HELLWIG 1) vor; nach neueren Methoden sind sie aber zuerst VON MUNK und VELICHI 2) genauer untersucht worden. Diese Forscher erhielten nach der Methode von v. Fürth aus dem Muskelmagen von Schwein und Gans ein neutral reagierendes Plasma, welches bei Zimmertemperatur, wenn auch laugsam, gerann. Das Plasma enthielt ein durch Dialyse fällbares Globulin, welches bei 55-60° C gerann und also gewisse Ähnlichkeit mit dem Kthneschen In noch grösserer Menge war in dem Plasma ein spontan gerinnendes Albumin vorhanden, welches indessen zum Unterschied von dem Eiwe Myogen (v. FÜRTH) bei 45-50° C gerann und ohne lösliche Zwischenstufe Plasn bei der Spontangerinnung in die geronnene Modifikation überging. buminat kain nicht vor, wohl aber ein Nukleoproteid, welches in fast fünfmal so grosser Menge wie in der quergestreiften Muskulatur vorhanden war. Nukleon ist nach Panella 3). ein normaler Bestandteil der glatten Muskeln und kommt in ihnen in grösserer Menge als in den quergestreiften vor.

Spätere Untersuchungen von Bottazzi und Cappelli, Vincent und LEWIS, VINCENT und v. FÜRTH<sup>4</sup>) teils an Muskeln von Warmblütern und teils an solchen von niederen Tieren, haben zwar in einigen Punkten zu etwas abweichenden Ergebnissen geführt, bestätigen aber im grossen und ganzen die Beobachtungen von MUNK und VELICHI. Ausser dem Nukleoproteide enthalten also die glatten Muskel zwei, bezüglich der Gerinnungstemperatur dem Muskulin und Myosinogen (Myogen v. Fürth) entsprechende, wenn auch mit ihnen nicht Extra identische Stoffe. Hämoglobin kommt in einigen glatten Muskeln vor, fehlt aber in anderen. In den glatten Muskeln (bei einigen Tierarten) hat man ferner Kreatin, Kreatinin, Taurin, Inosit, Glykogen und Milchsäure gefunden. Die Mineralstoffe sollen das eigentümliche Verhalten zeigen, dass die Natriumverbindungen den Kaliumverbindungen gegenüber vorherrschen.

In den Muskeln der Oktopoden fand HENZE reichlich Taurin, 5 p. m., aber auffalleuderweise kein Kreatin, welches dagegen nach Fremy u. Valencienness<sup>5</sup>) in den Muskeln der Kephalopoden vorkommen soll. Er fand ferner kein Glykogen und keine Fleischmilchsäure, degegen Gärungsmilchsäure in geringer Menge. Die Muskeln der Oktopoden sind reicher an Oktop Mineralstoffen als die Wirbeltiermuskeln und fast doppelt so reich an Schwefel wie diese,

<sup>1)</sup> DU BOIS-REYMOND bei NASSE in HERMANNS Handb. 1, S. 339; BERNSTEIN, ebenda; HEIDENHAIN, ebenda S. 340, mit HELLWIG, ebenda S. 339; KÜBNE, Lehrb. S. 331.

<sup>2)</sup> MUNK u. VELICHI, Zentralbl. f. Physiol. 12.

<sup>8)</sup> MALYs Jahresber, 84.

<sup>4)</sup> BOTTAZZI, Zentralbl. f. Physiol. 15, S. 36; VINCENT u. LEWIS, Journ. of Physiol. 26; VINCENT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; v. FÜRTH, ebenda 31.

<sup>5)</sup> HENZE, ebenda 48; FRÉMY u. VALENCIENNES, zit. nach KCHNES Lehrb. S. 333.

## Zwölftes Kapitel.

### Gehirn und Nerven.

Der Schwierigkeiten wegen, welche einer mechanischen Trennung und Isolierung der verschiedenen Gewebselemente der nervösen Zentralorgane und der Nerven im Wege stehen, ist man bis auf einige mikrochemische Reaktionen genötigt gewesen, hauptsächlich durch qualitative und quantitative Untersuchung der verschiedenen Teile des Gehirnes die verschiedene chemische Zusammensetzung der Zellen und Nervenröhren zu erforschen. Aber selbst die chemische Untersuchung dieser Teile ist mit sehr grossen Schwierigkeiten verbunden; und wenn auch unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung des Gehirnes und der Nerven durch die Untersuchungen der neueren Zeit nicht unwesentlich vorwärts gerückt ist, so müssen wir jedoch einräumen, dass dieses Kapitel heutzutage noch als eines der am wenigsten aufgeklärten und am meisten verwickelten der physiologischen Chemie anzusehen ist.

Als chemische Bestandteile des Gehirnes und der Nerven hat man Eiweisskörper verschiedener Art nachgewiesen und zwar Repräsentauten derselben Hauptgruppen, die man im Protoplasma üherhaupt findet. Es kommen also im Gehirne teils Eiweissstoffe vor, welche in Wasser und Neutralsalzlösungen unlöslich sind und den Stromasubstanzen der Muskeln und der Zellen gleichen, und teils solche, welche darin löslich sind. Die letzteren sind wesentlich Nukleoproteide und Globuline. Das von Halliburton und auch von Levene<sup>1</sup>) in der grauen Substanz gefundene Nukleoproteid, enthielt 0,5 p. c. Phosphor und gerann bei  $55-60^{\circ}$  C. Als Spaltungsprodukte erhielt Levene Adenin und Guanin aber kein Hypoxanthin. Von Globulinen gibt es nach Halliburton zwei, nämlich das Neuroglobulin  $\alpha$ , welches bei  $47^{\circ}$  oder bei Vögeln bei  $50-53^{\circ}$  C gerinnt, und das Neuroglobulin  $\beta$ , dessen Gerinnungstemperatur bei  $70-75^{\circ}$ , etwas wechselnd bei verschiedenen Tieren, liegt. Beim Frosch gibt es noch einen

Eiweiss stoffe.

Gehirn.

<sup>1)</sup> HALLIBURTON, On the chemical physiology of the animal cell, Kings college London. Physiological Laboratory. Collected papers Nr. 1, 1893 und Ergebnisse der Physiologie 4; LEVENE, Arch. of Neurology and Psychopathology 2 (1899).

Eiweisskörper, der wie im Muskel der Kaltblüter bei noch niedrigerer Temperatur, etwa 40° C, gerinnt. Es ist bemerkenswert, dass die Gerinnungstemperatur des a-Globulins mit der Temperatur der ersten Hitzekontraktion der Nerven der verschiedenen Tierklassen zusammenfällt (HALLIBURTON).

Ebenso wie es sogen. Lezithalbumine, Verbindungen von Eiweiss mit Nuklein gibt, so soll auch nach ULPIANI und LELLI11 im Gehirne eine analoge Verbindung zwischen einer protagonartigen Substanz und einem Pseudonuklein vorkommen.

Dass die Eiweisskörper wenigstens vorwiegend der grauen Substanz des Gehirnes und dem Achsenzylinder angehören, scheint unzweifelhaft zu sein. Dasselbe gilt auch, allem Anscheine nach, von dem Nuklein, welches von v. Jacksch2) in überwiegender Menge in der grauen Substanz gefunden wurde. Dagegen kommt das zuerst von KÜHNE nachgewiesene Neurokeratin, welches Neuros das Spongiosagerüst darstellt und als doppelte Scheiden, von welchen die äussere das Nervenmark unter der Schwann schen Scheide und die innere den Achsenzylinder umhüllt, in den Nerven vorkommt, ganz überwiegend oder nach Koch ausschliesslich in der weissen Substanz vor (KCHNE und CHITTENDEN, BAUMSTARK 3).

keratin.

Als einen, der weissen Substanz überwiegend oder vielleicht fast ganz ausschliesslich (BAUMSTARK) angehörenden Bestandteil, dürfte man vielleicht die phosphorhaltige Substanz, das Protagon, betrachten können. Dieses letztgenannte - wenn es nicht, wie mehrere Forscher annehmen, nur ein Gemenge ist liefert als Zersetzungsprodukte Lezithin, Fettsäuren und eine stickstoffhaltige Substanz, das Zerebrin. Ob das letztere daneben auch präformiert im Gehirne vorkommt, ist schwer zu sagen. Jedenfalls scheint eine verwandte Substanz, das Zerebron, im Gehirne präformiert vorzukommen. Dass das Lezithin auch präformiert in Gebirn und Nerven vorkommt, dürfte sicher sein. Inwieweit es vorwiegend der grauen oder der weissen Substanz angehört, ist aus den bisher ausgeführten Untersuchungen nicht ganz sicher zu entnehmen; nach Koch kommt es jedoch viel reichlicher in der weissen Substanz vor. Fettsäuren und Neutralfett können zwar aus Gehirn und Nerven dargestellt werden; Chemische da aber jene leicht aus einer Zersetzung von Lezithin und Protagon hervorgehen können, während dieses in dem Bindegewebe zwischen den Nervenröhren vorkommt, ist es schwierig zu entscheiden, inwieweit Fettsäuren und Neutralfette Bestandteile der eigentlichen Nervensubstanz sein dürften. Das Cholesterin scheint überwiegend, nach Koch vielleicht ausschliesslich in der weissen Substanz vorzukommen. Ausser diesen Stoffen enthält das Nervengewebe, besonders die weisse Substanz, zweifelsohne eine Menge von anderen, noch nicht näher bekannten Bestandteilen, unter denen auch mehrere, die phosphorhaltig sind, vorkommen dürften. Von Thubichum4), welcher sehr umfassende Untersuchungen

und der Nerven

<sup>1)</sup> Zit, nach Chem. Zeutralbl, 1902, 2, S. 202.

<sup>2)</sup> PELUGERS Arch. 13.

<sup>3)</sup> KOCH, Amer. Journ. of Physiol. 11; KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie 26; BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

<sup>4)</sup> THUDICHUM, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere.

über das Gehirn ausgeführt und eine grosse Anzahl von Gehirnbestandteilen beschrieben hat, ist sämtlichen Gehirnstoffen, welche das Radikal der Phosphorsäure enthalten, der Name Phosphatide gegeben worden. Diejenigen Phosphatide, welche nur ein Phosphorsäureradikal enthalten, nennt er Monophosphatide, die mit zwei solchen Radikalen Diphosphatide. Die Monophosphatide können ihrerseits ein, zwei oder mehrere Atome Stickstoff im Moleküle enthalten, während es umgekehrt auch stickstofffreie Monophosphatide geben soll. Abgesehen von einer anderen Relation zwischen Phosphor und Stickstoff unterscheiden sich einige Phosphatide von den Lezithinen auch dadurch, dass sie keine Glyzerinphosphorsäure geben. Diese Untersuchungen Thudichums sind zweifelsohne in hohem Grade der Beachtung wert; da sie aber bisher nicht nachgeprüft worden sind, kann auf die verschiedenen von ihm beschriebenen Stoffe hier nicht näher eingegangen werden.

Myelinformen.

Phosphatide.

Lässt man Wasser auf den Inhalt der Markscheide einwirken, so entstehen runde oder längliche, doppelt konturierte Tropfen oder auch den doppelkonturierten Nerven nicht unähnliche Bildungen. Diese eigentümlichen Gebilde, welche auch in der Markscheide des toten Nerven zu sehen sind, hat man "Myelinformen" genannt, und man leitete sie früher von einem besonderen Stoff, dem "Myelin", her. Solche Myelinformen kann man indessen aus verschiedenen Stoffen, wie unreinem Protagon, Lezithin und unreinem Cholesterin erhalten, und sie rühren von einer Zersetzung der Bestandteile der Markscheide her. Nach GAD und HEYMANS<sup>1</sup>) ist das Myelin Lezithin in freiem Zustande oder in loser chemischer Bindung.

Die Extraktivstoffe scheinen der Hauptsache nach dieselben wie in den Muskeln zu sein. Es sind also gefunden worden: Kreatin, welches jedoch auch fehlen kann (BAUMSTARK), Kanthinkörper, Inosit, Cholin, Fleischmüchsäure (MORIYA), Phosphorfleischsäure, Harnsäure, Jekorin (in Menschengehirn nach BALDI)<sup>2</sup>) und das von BRIEGER<sup>3</sup>) entdeckte Diamin Neuridin, C<sub>5</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, welches durch sein Auftreten bei der Fäulnis tierischer Gewebe oder in Kulturen des Typhusbazillus sein grösstes Interesse hat. Unter pathologischen Verhältnissen hat man in dem Gehirne Leuzin und Harnstoff (welch letzteres jedoch auch

Unter den oben genannten Bestandteilen der Nervensubstanz müssen das Protagon und die Zerebrine oder Zerebroside besonders besprochen werden.

ein physiologischer Bestandteil des Gehirnes der Knorpelfische ist) gefunden.

Protagon. Dieser Stoff, welcher von Liebreich entdeckt wurde, ist eine stickstoff- und phosphorhaltige Substanz, deren elementäre Zusammensetzung nach Gamgee und Blankenhorn C 66,39, H 10,69, N 2,39 und P 1,068 p. c. ist. Etwa dieselben Zahlen erhielten später Baumstark und Ruppel, während Liebreich als Mittel 2,80 p. c. N und 1,23 p. c. P fand. Kossel und Freytag.

Protagon.

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1890.

BAI.DI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887, Supplied.; MORIYA, Zeitschr. f. physiol.
 Chem. 48.

<sup>3)</sup> BRIEGER, Über Ptomaine, Berlin 1885 u. 1886.

Ę

welche noch höhere Zahlen für den Stickstoff, nämlich 3,25 p. c., und etwas niedrigere Zahlen für den Phosphor, 0,97 p. c., erhielten, fanden regelmässig in dem Protagon etwas Schwefel, als Mittel 0,51 p. c. RUPPEL fand ebenfalls ein wenig Schwefel, den er indessen als Verunreinigung betrachtete. CRAMER hat nach einer wesentlich abweichenden Methode ein Protagon, welches schwefelhaltig, aber im übrigen von derselben Zusammensetzung wie das von GAMGEE und Blankenhorn analysierte war, erhalten, während dagegen Posner und GIES in sehr umfassenden Untersuchungen Fraktionen von wechselnder Zusammensetzung erhielten. Die letztgenannten Forscher wie auch Thudichum, Lesem, WÖRNER und THIERFELDER und KOCH 1) sind deshalb der Ansicht, dass das Protagon als chemisches Individuen nicht existiert, sondern ein Gemenge - Protago wesentlich von Zerebrinen, Lezithin und Kephalin — ist. Die etwas wechselnde elementäre Zusammensetzung spricht auch entschieden dafür, dass das Protagon. wie man es gewöhnlich erhält, keine einheitliche, reine Substanz ist. Dagegen ist die Annahme, dass das Protagon nur ein Gemenge von Zerebrinen und lezithinähnlichen Stoffen sei, nach der Ansicht des Verfassers sehr unwahrscheinlich. Dass ein Gemenge von amorphen oder äusserst schwer kristallisierenden Substanzen einen so leicht und schön kristallisierenden Stoff wie das Protagon, welches beliebig oft umkristallisiert werden kann, darstellen sollte, widerspricht zu sehr den gewöhnlichen chemischen Erfahrungen. Viel wahrscheinlicher ist es, dass das sog. Protagon eine kristallisierende Substanz ist, die nur äusserst schwer von anderen Substanzen, vielleicht ihrer eigenen Zersetzungsprodukten, gereinigt werden kann.

'Da man nicht darüber einig ist, ob das Protagon nur ein Gemenge oder ein von anderen Substanzen verunreinigter Stoff ist, lässt es sich natürlich nicht entscheiden, inwieweit die aus demselben erhaltenen sog. Zersetzungsprodukte präformierte Bestandteile des Gemenges oder wahre Zersetzungsprodukte sind. Spaltun Beim Sieden mit Barytwasser hat man indessen aus dem Protagon Zerebrin produkt (vergl. unten) und die Zersetzungsprodukte des Lezithins, also Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und Cholin, erhalten. Kossel und Freytag erhielten sogar drei Zerebroside nämlich Zerebrin, Kerasin (Homozerebrin) und Enkephalin.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren liefert das Protagon unter anderen Substanzen auch reduzierendes Kohlehydrat. Bei der Oxydation mit Salpetersäure gibt es höhere Fettsäuren.

Protagon stellt in trockenem Zustande ein weisses, lockeres Pulver dar. In Alkohol von 85 Vol. p. c. bei + 45° C gelöst, scheidet es sich beim Erkalten als eine schneeweise, flockige, aus Kugeln oder Gruppen von feinen

<sup>1)</sup> GAMGRE U. BLANKENHORN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; BAUMSTARK l. c.; RUPPEL, Zeitschr, f. Biologie 81; LIEBREICH, Annal. d. Chem. u. Pharm, 184; KOSSEL u. FREYTAG. Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; WÖRNER u. THIERFELDER, ebenda 80; LESEM u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. 8; THUDICHUM I. c.; CRAMER, Journ. of Physiol. 81; POSNER u. GIES, Journ. of biological Chemistry 1.

Eigenschaften und Verhalten Kristallnadeln bestehende Fällung aus. Beim Erhitzen zersetzt es sich schon unter 100° C. In kaltem Alkohol oder Äther ist es kaum löslich, löst sich aber, wenigstens frisch gefällt, in warmem Äther. Mit wenig Wasser quillt es auf und zersetzt sich teilweise. Mit mehr Wasser quillt es zu einer gallert- oder kleisterähnlichen Masse auf, die mit viel Wasser eine opalisierende Flüssigkeit gibt. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda gibt es Alkaliphosphat.

Zur Darstellung des Protagons verfährt man auf folgende Weise. Möglichst frisches Ochsengehirn, von Blut und Häuten sorgfältig befreit, zerrührt man fein, entwässert mit kaltem Alkohol und extrahiert dann mehrere Stunden lang mit Alkohol von 85 Vol. p. c. bei + 45° C. Man filtriert bei derselben Temperatur und laugt den Rückstand so lange mit warmem Alkohol aus, bis das Filtrat bei 0° C keinen Niederschlag mehr absetzt. Sämtliche aus den auf 0° C abgekühlten Filtraten ausgeschiedene Niederschläge vereinigt man und expretellung trahiert sie vollständig mit kaltem Äther, welcher Cholesterin und lezithinähnliche Stoffe löst. Das ungelöste presst man zwischen Papier stark aus und lässt dann über Schwefelsäure oder Phosphorsäureanhydrid austrocknen. Man pulverisiert dann, digeriert mit Alkohol bei + 45° C, filtriert und kühlt langsam auf 0° C ab. Die ausgeschiedenen Kristalle können durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Nach demselben Prinzipe verfährt mun, wenn es um den Nachweis von Protagon sich handeln würde.

Bei der Zersetzung des Protagons (oder der Protagone) durch gelinde Einwirkung von Alkalien erhält man unter anderen Produkten einen oder mehrere Stoffe, die von Thudichum unter den Namen Zerebroside zusammengefasst worden sind. Die Zerebroside sind stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanzen, die beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Zuckerart (Galaktose) geben. Beim Schmelzen mit Kali oder bei der Oxydation mit Salpetersäure liefern sie höhere Fettsäuren, Palmitinsäure oder Stearinsäure. Die aus dem Gehirne isolierten Zerebroside sind Zerebrin, Kerasin, Enkephalin und Zerebron, wobei jedoch kaum daran zu zweifeln ist, dass man bisweilen denselben Stoff von verschiedener Reinheit mit verschiedenen Namen belegt hat. Zu den Zerebrosiden gehören auch die von Kossel und Freytag aus Eiter isolierten Stoffe Pyosin und Pyogenin (vergl. Kap. 7).

Zerebroside.

Zerebrin. Unter dem Namen Zerebrin beschrieb zuerst W. MÜLLER<sup>1</sup>) eine stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanz, die er durch Extraktion der mit Barytwasser gekochten Gehirnmasse mit siedendem Alkohol erhalten hatte. Nach einer in der Hauptsache ähnlichen, aber jedoch etwas abweichenden Methode hat später Geoghegan<sup>2</sup>) aus dem Gehirne ein Zerebrin mit denselben Eigenschaften wie das MÜLLERsche, aber mit einem niedrigeren Stickstoffgehalte dargestellt. Nach den Untersuchungen von PARCUS<sup>3</sup>) soll indessen sowohl das von MÜLLER wie das von GEOGHEGAN isolierte Zerebrin ein Gemenge von drei Stoffen, "Zerebrin", "Homozerebrin" und "Enkephalin" sein. Kossel und FREY-

<sup>1)</sup> Annal, d. Chem. u. Pharm. 105.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem, 3.

<sup>3)</sup> PARCUS, Über einige neue Gehirnstoffe, Inaug.-Diss. Leipzig 1881.

TAG konnten aus dem Protagon zwei Zerebroside isolieren, die mit dem Zerebrin Zerebrin. und Homozerebrin von Parcus identisch waren. Nach denselben Forschern scheinen die zwei von Thudichum beschriebenen Stoffe Phrenosin und Kerasin mit dem Zerebrin, bezw. Homozerebrin identisch zu sein.

Das Zerebrin hat nach PARCUS folgende Zusammensetzung: C 69,08, H 11,47, N 2,13, O 17,32, was mit den Analysen von Kossel und Freytag stimmt. Die Formel desselben ist noch nicht festgestellt worden. In trockenem Zustande stellt es ein rein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver dar. Beim Erhitzen schmilzt es, zersetzt sich allmählich, riecht nach verbranntem Fett und breunt mit leuchtender Flamme. In Wasser wie auch in verdünnter Alkalilauge oder Barytwasser ist es unlöslich. In kaltem Alkohol und in kaltem oder heissem Äther ist es ebenfalls unlöslich. Dagegen löst es sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten als ein flockiger Niederschlag aus, welcher bei mikroskopischer Untersuchung als aus lauter Kügelchen oder Körn- schaften. chen bestehend sich zeigt. Mit Baryt bildet es eine in Wasser unlösliche Verbindung, die unter der Einwirkung von Kohlensäure zerfällt. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich und beim Erwärmen wird die Lösung blutrot, Die beim Sieden mit Mineralsäuren sich abspaltende Zuckerart, der sogen. Gehirnzucker, ist, wie Thierfelder¹) zuerst gezeigt hat, Galaktose.

Das Kerasin (nach Thudichum) oder Homozerebin (nach Parcus) hat die Zusammensetzung C 70,06, H 11,60, N 2,23 und O 16,11 p. c. Das Enkephalin hat die Zusammensetzung C 68,40, H 11,60, N 3,09 und 0 16,91 p.c-Beide Stoffe bleiben nach dem Ausfallen des unreinen Zerebrins aus warmem Alkohol in der Mutterlauge zurück. Diese Stoffe haben die Neigung, als gallertartige Massen sich auszuscheiden. Das Kerasin ist dem Zerebrin ähnlich, löst sich aber leichter in warmem Alkohol und auch in warmem Äther. Es kann Kerasin und als äusserst feine Nadeln erhalten werden. Das Enkephalin soll nach PARCUS Enkephalin. ein Umwandlungsprodukt des Zerebrins sein. In ganz reinem Zustande kristallisiert es in kleinen Blättchen. In warmem Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse. Wie das Zerebrin und das Kerasin gibt es beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz (wahrscheinlich Galaktose).

Die Darstellung des Zerebrins geschieht meistens nach der Methode von MÜLLER. Die Gehirnmasse wird mit Barytwasser zu einer dünnen Milch ausgerührt und dann aufgekocht. Das ungelöste trennt man ab, presst aus und kocht es wiederholt mit Alkohol aus, welcher siedend heiss abfiltriert wird. Das beim Erkalten sich ausscheidende unreine Zerebrin wird mit Äther von Cholesterin und Fett befreit und dann durch wiederholtes Auflösen in warmem Alkohol gereinigt. Nach PARCUS soll man das Auflösen in warmem Alkohol wiederholen, bis keine gallertartigen Ausscheidungen (von Homozerebin oder Enkephalin) mehr auftreten.

Nach der Methode von Geoghegan extrahiert man das Gehirn erst mit kaltem Alkohol und Äther und kocht es dann mit Alkohol aus. Den beim Erkalten des alkoholischen Filtrates sich ausscheidenden Niederschlag behandelt

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

man mit Äther und kocht ihn dann mit Barytwasser. Der ungelöste Rücksmit der wird durch wiederholtes Auflösen in siedendem Alkohol gereinigt.

Nach den oben angegebenen Methoden kann das Zerebrin auch in andere Organen aufgesucht werden. Die quantitative Bestimmung, wenn eine solchem Frage kommt, kann in derselben Weise geschehen.

Kossel und Freytag stellen das Zerebrin aus Protagon dar durch Verseifung des letzteren in methylalkoholischer Lösung mit einer heissen Lösung von Atzbaryt in Methylalkohol. Den abfiltrierten Niederschlag zerlegen sie in Wasser mit Kohlensäure und extrahieren aus dem ungelösten Rückstande das Zerebrin oder die Zerebroside mit heissem Alkohol.

Ob die in dem Obigen beschriebenen Zerebrine chemische Individuen oder Gemengen, resp. verunreinigte Substanzen sind, steht noch dahin. Das reinste aller bisher untersuchten Zerebrine, bezw. Zerebroside ist unzweifelhaft das Thierfeldersche Zerebron, und es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass anch das Müllersche Zerebrin wesentlich aus Zerebron besteht.

Zerebron. Dieses von THIERFELDER und WÖRNER isolierte und dann besonders von Thierfelder studierte Zerebrin ist schon früher von Gamgee isoliert und von ihm Pseudozerebrin genannt worden. Auch das Phrenosin Thudichums 1) scheint ein nicht ganz reines Zerebron zu sein. Das Zerebron kann ohne Verseifung mit Baryt direkt aus dem Gehirne mit benzol- oder chloroformhaltigem Alkohol bei einer Temperatur unter 50° C dargestellt werden und ist dementsprechend als im Gehirne präformiert anzusehen. Das Zerebron hat nach THIERFELDER die Formel C48H93NO9; es schmilzt bei 212°, löst sich in warmem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten wieder aus. Aus geeigneten Lösungsmitteln (chloroformhultigem Azeton) kann es in Nädelchen oder Blättchen sich abscheiden. Wird das Zerebron in Alkohol von 85 p. c. suspendiert und einer Temperatur von 50° C ausgesetzt, so ballt sich die amorphe Masse zusammen und es wachsen aus den Knollen allmählich nadel- und blättchenförmige Kristalle heraus. Das Zerebron liefert ebenfalls Galaktose, und es kann durch Säuren, am besten in schwefelsäurehaltigem Methylalkohol, gespelten werden in Galaktose, eine Base, von Thudichum Sphingosin genannt, und Zerebronsäure (Thudichums Neurostearinsäure). Die Spaltung geschieht nach THIERFELDER nach der Formel C48H93NO9 + 2H2O = C25H30O3 (Zerebronsäure) + C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> (Sphingosin) + C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Die Zerebronsäure besteht aus schneeweissen, in Alkohol und in Äther löslichen Kristallen. Sie schmilzt bei 99-100° und gibt einen, bei 65° schmelzenden, kristallisierenden Methylester. Das Sphingosin ist eine undeutlich kristallisierende Base, welche ein in Wasser und Äther unlösliches, in Chloroform und warmem Alkohol lösliches Sulfat gibt.

Kephalin ist ein Phosphatid, dessen Formel auf Grund der Untersuchungen von Thudichum und Koch<sup>2</sup>) wahrscheinlich C<sub>42</sub>H<sub>82</sub>NPO<sub>13</sub> ist. Bezüglich der

rebrov

altung rodukte

THIRRFELDER U. WÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 80; THIRRFELDER, ebenda 48, 44, 46; GAMGEE, Textbook of the Physiol. Chemistry London 1880; THUDICHUM I. c.

<sup>2)</sup> THUDICHUM I. c.; KOCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

Zer

Konstitution dieses schwer zu reinigenden Stoffes divergieren jedoch die Ansichten der genannten zwei Verfasser bedeutend. Nach Thudichum gibt es nämlich als Spaltungsprodukte Neurin, Glyzerinphosphorsäure, Stearinsäure und eine spezifische Fettsäure, die Kephalinsäure. Nach Kocн enthält es dagegen nur eine an Stickstoff gebundene Methylgruppe und ist nach ihm wahrscheinlich Kepha Das Kephalin ist amorph und quillt mit Dioxystearylmonomethyllezithin. Wasser auf wie das Lezithin. Es löst sich in kaltem Äther, Eisessig und Chloroform, ist aber in Azeton und in Alkohol, sowohl kaltem wie warmem, unlöslich, Man erhält es aus der mit Azeton entwässerten Gehirnmasse durch Extraktion mit Äther und Fällung des konzentrierten Ätherextraktes mit Alkohol. Kephalin ist vielleicht identisch mit einer von Zuelzer1) aus dem Gehirne isolierten Myelinsubstanz.

Aus dem Pferdegehirn hat BETHE?) nach der Behandlung mit CuCl, und Alkali folgende Zersetzungsprodukte gewonnen. Aminozere brininsäure glukosid,  $C_{44}H_{81}O_8N$ , welches beim Kochen mit Salzsäure Zerebrininsäure, Aminozerebrininsäurechlorid und eine Hexose (Galaktose?) gibt, Phrenin, vielleicht identisch mit THUDICHUMs Krinosin, Cerebrininphosphorsäure und eine von der gewöhnlichen etwas abweichende Stearinsäure.

Das Neuridin C5H14N2, ist ein von BRIEGER entdecktes, nicht giftiges Diamin, welches von ihm bei der Fäulnis von Fleisch und Leim wie auch in Kulturen des Typhusbazillus erhalten Wurde. Es kommt nach ihm unter physiologischen Verhältnissen in dem Gehirne und spurenweise auch im Eidotter vor.

Das Neuridin löst sich in Wasser und liefert beim Sieden mit Alkalien ein Gemenge von Dimethyl- und Trimethylamin. Es löst sich schwierig in Amylalkohol. In Ather oder absolutem Alkohol ist es unlöslich. In freiem Zustande hat es einen eigentümlichen, an Neuric Sperma erinnernden Geruch. Mit Salzsäure gibt es eine in langen Nadeln kristallisierende Verbindung. Mit Platinchlorid oder Goldchlorid gibt es kristallisierende, für seine Darstellung und Erkennung verwertbare Doppelverbindungen.

Die sog. Corpuscula am ylacea, welche an der Oberfläche des Gehirnes und in der Glandula pituitaria vorkommen, werden von Jod mehr oder weniger rein violett und von Schwefelsäure und Jod mehr blau gefärbt. Sie bestehen vielleicht aus derselben Substanz wie gewisse Prostatakonkremente, sind aber nicht näher untersucht.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes. Die Menge des Wassers ist grösser in der grauen als in der weissen Substanz und grösser bei Neugeborenen oder bei jüngeren Individuen als bei Erwachsenen. Beim Fötus enthält das Gehirn 879: 926 p. m. Wasser. Nach Beobachtungen von Weisbach 8) ist der Gehalt an Wasser in den verschiedenen Teilen des Gehirnes (und des verlängerten Markes) in verschiedenen Altern ein verschiedener. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile, und zwar A bei Männern und B bei Weibern:

٠.	20-30 Jahre	30-50 Jahre	50-70 Jahre	70—94 Jahre
	A B	A B	$\overline{\mathbf{A}}$ $\overline{\mathbf{B}}$	A B
Weisse Substanz des Gehirn	es 695,6 682,9	683,1 703,1	701,9 689,6	726,1 722,0
Graue , ., ,	833,6 826,2	836,1 830,6	838,0 838,4	847,8 839,5
Gyri	784,7 792,0	795,9 772,9	796,1 796,9	847,8 839,5 802,3 801,7 Wass gehalt
Kleinhirn	788,3 794,9	778,7 789,0	787,9 784,5	803,4 797,9 Gehirn
Pons Varoli		725,5 722,0	720,1 714,0	727,4 724,4
Medulla oblongata	744,3 740,7	732,5 729,8	722,4 730,6	736,2 733,7

<sup>1)</sup> W. KOCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86; ZUELZER, ebenda 27.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48.

<sup>3)</sup> Zit. nach K. B. HOFMANNS Lehrb. d. Zoochemie, Wien 1877, S. 121.

Quantitative Analysen von dem Gehirne im übrigen sind von Petrowsky 1) am Ochsengehirne und von Baumstark am Pferdegehirne ausgeführt worden. In den Analysen Petrowskys sind jedoch sämtliche organische phosphorhaltige Substanzen als Lezithin berechnet worden und aus diesem Grunde sind diese Analysen in gewisser Hinsicht nicht brauchbar. In den Analysen Baumstarks, in welchen die graue und die weisse Substanz nicht getrennt werden konnten, und welche Analysen infolgedessen teils auf überwiegend weisse und teils auf überwiegend graue Substanz sich beziehen, hat etwa die Hälfte der organischen Stoffe, hauptsächlich aus in Äther löslichen Stoffen bestehend, nicht näher analysiert werden können. Auch diese Analysen liefern also keine genügende Aufklärung über die quantitative Zusammensetzung des Gehirnes.

Analysen des Gehirnes.

Aus den bisher ausgeführten Analysen ergibt sich indessen die schon in dem Obigen angegebene ungleiche Verteilung der organischen Bestandteile auf graue und weisse Substanz. In den Analysen Petrowskys betrug die Menge des Eiweisses und der Leimbildner in der grauen Substanz etwas mehr als die Hälfte und in der weissen etwa 1/4 der festen organischen Stoffe. Die Menge des Cholesterins betrug in der weissen etwa die Hälfte und in der grauen Substanz etwa 1/5 der festen Stoffe. Von löslichen Salzen und Extraktivstoffen fanden sich grössere Mengen in der grauen als in der weissen Substanz (BAUMSTARK). Die Menge der wichtigsten der bekannten Gehirnbestandteile, auf 1000 Teile des frischen, wasserhaltigen Gehirnes berechnet, war in den Analysen BAUMSTARKS folgende. A bedeutet überwiegend weisse und B überwiegend graue Substanz.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes.

										A	В
Wasser .										695,35	769,97
Feste Stoffe										304,65	230,03
Protagon .										25,11	10,80
Unlösliches	Ei	wei	88	und	B	ind	ege	we	be	50,02	60,79
Cholesterin,	fr	ei								18,19	6,30
•	ge	bu	nd	en						26,96	17,51
Nuklein .										2,94	1,99
Neurokerati	n									18,93	. 10,43
Mineralstoff	е									5,23	5,62

Der Rest der festen Stoffe dürfte wohl hauptsächlich aus Lezithin und anderen phosphorhaltigen Stoffen bestanden haben. Von dem gesamten Phosphorgehalte kamen nämlich 15—20 p. m. auf das Nuklein, 50—60 p. m. auf Protagon, 150—160 p. m. auf die Asche und 770 p. m. auf Lezithin und andere, phosphorhaltige organische Substanzen.

Wie man aus dieser Zusammenstellung ersieht, unterscheidet BAUMSTARK zwischen freiem und gebundenem Cholesterin. Er glaubte nämlich gefunden zu haben, dass ein Teil des Cholesterins in dem Gehirne in gebundenem Zustande, vielleicht als Ester, vorkommt; diese Ansicht hat indessen infolge neuerer Untersuchungen von Bünz als unrichtig sich erwiesen. Nach Bünz enthält nämlich das Gehirn weder Ester des Cholesterins mit höheren Fettsäuren noch andere

<sup>1)</sup> PFLUGERS Arch. 7.

Verbindungen des Cholesterins, welche beim Verseifen gespalten werden. Tebb 1) (Cholesterin dehirme hat ebenfalls nur freies Cholesterin gefunden.

Von grossem Interesse ist die von Koch<sup>2</sup>) ausgeführte Analyse des Gehirnes eines epileptischen Menschen. Auf seine analytischen Methoden kann hier nicht eingegangen werden. Um die gefundenen Zahlen verständlich zu machen, dürfte es jedoch notwendig sein, auf ein paar Punkte hier die Aufmerksamkeit zu lenken. Die beiden Zerebrine, Phrenosin und Kerasin, sind aus der abspaltbaren Menge Galaktose berechnet worden. Die Menge sämtlicher Phosphatide, von Koch als Lezithane bezeichnet, wurde erhalten aus der Menge der mit Jodwasserstoff unter 240° C abspaltbaren Methylgruppenplus der Menge des eigentlichen Lezithins, aus der Menge der bei gegen 300 abgespaltenen Methylgruppen berechnet. Die Differenz zwischen der Menge des Lezithins und der Gesamtmenge der Lezithane ergab die Menge des Kephalins und Myelins. Die Natur der schwefelhaltigen Substanz ist unbekannt. Da das Protagon nach KOCH nur ein Gemenge verschiedener Substanzen ist, finden sich keine Angaben über die Menge desselben. Im übrigen dürften die Zahlen ohne weiteres verständlich sein

Hirnanalysen.

	Corpus Callosum	Cortex (prefrontal.)	
Wasser	. 67,97	84,13	
Eiweissstoffe	. 3,2	5,0	
Nukleoproteide	. 3,7	3,0	Zusamme
Neurokeratin	. 2.7 (CHITTENDEN	) 0,4 (CHITTENDEN)	setzung d Menscher
Extraktivstoffe (wasserlöslich)	) 1,51	1,58`	gehirnes
Lezithine	. 5,19	3,14	
Kephalin und Myelin	. 3,49	0,74	
Phrenosin und Kerasin .	. 4,57	1,55	
Cholesterin	. 4,86	0,7	
Schwefelhaltige Substanz .	. 1,40	1,45	
Mineralstoffe	. 0,82	0,87	

Da die Zerebroside ausschliesslich in der Myelinscheide vorkommen sollen, hat Koch, ausgehend von ihrer Menge in den untersuchten Teilen des Gehirnes, den Gehalt der analysierten Rindensubstanz an weissen Nerven zu berechnen versucht, und er kommt auf Grund seiner Rechnung zu folgenden Werten für die als frei von Nervenfasern gedachte, reine graue Substanz, verglichen mit dem Corpus Callosum. Die Zahlen beziehen sich auf 100 Teile Trockensubstanz

	Corpus Callosum	Graue Substanz (frei von weisser Substanz)	•
Eiweiss	10,0	21,7	
Nukleoproteide		9,66	Graue und
Neurokeratin	8,4	0,0	weisse Sub
Extraktivstoffe	4,75	5,92	stanz.
Lezithine	16,22	7,67	
Kephalin, Myelin	10,91	0,0	
Phrenosin, Kerasin	14,29	0,0	
Cholesterin	<b>15,</b> 2	0,0	
Schwefelhaltige Substanz.	4,37	5,43	

Nach Noll soll die weisse Substanz des Rückenmarkes etwas reicher an Protagon als die des Gehirnes sein, und bei Nervendegeneration soll die Menge

<sup>1)</sup> BÜNZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; CHR. TEBB, Journ. of Physiol. 84.

<sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 11.

Nervendegeneration. des Protagons abnehmen. Die von ihm verwandte Methode gestattet aber, wie leicht verständlich, keine genaue Bestimmung des umstrittenen Stoffes Protagon. Mott und Halliburton¹) haben ferner gezeigt, dass bei degenerativen Krankheiten des Nervensystemes die Menge der phosphorhaltigen Substanz abnimmt und dass hierbei, namentlich bei allgemeiner Paralyse, Cholin in der Zerebrospinalflüssigkeit und das Blut übergeht. In degenerierten Nerven nimmt die Menge des Wassers zu und die des Phosphors ab.

Die Menge des Neurokeratins in den Nerven und in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystemes ist von KÜHNE und CHITTENDEN<sup>2</sup>) näher bestimmt worden. Sie fanden in dem Plexus brachialis 3,16 p. m., in der Kleinhirnrinde 3,12 p. m., in der weissen Substanz des Grosshirnes 22,434, in der weissen Substanz des Corpus callosum 25,72—29,02 p. m. und in der grauen Substanz der Grosshirnrinde (möglichst frei von weisser Substanz) 3,27 p. m. Neurokeratin. Die weisse Substanz ist also sehr bedeutend reicher an Neurokeratin als die peripherischen Nerven oder die nicht reine graue Substanz. Nach Griffiths<sup>3</sup>) vertritt bei Insekten und Crustaceen das Neurochitin das Neurokeratin. Die Menge des ersteren betrug 10,6—12 p. m.

Die Menge der Mineralbestandteile in dem Gehirne beträgt nach Geoghegan 2,95—7,08 p. m. In 1000 Teilen frischen wasserhaltigen Gehirnes fand er Cl 0,43—1,32, PO<sub>4</sub> 0,956—2,016, CO<sub>3</sub> 0,244—0,796, SO<sub>4</sub> 0,102—0,220, Fe<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 0,01—0,098, Ca 0,005—0,022, Mg 0,016—0,072, K 0,58—1,778, Na 0,450—1,114. Die graue Substanz liefert eine alkalische, die weisse eine saure Asche.

## Anhang.

# Die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges.

Die Retina enthält als Ganzes 865—899,9 p. m. Wasser; 57,1—84,5 p. m. Die Retina. Proteinstoffe — Myosin, Albumin und Muzin (?); 9,5—28,9 p. m. Lezithin und 8,2—11,2 p. m. Salze (HOPPE-SEYLER und CAHN)<sup>4</sup>). Die Mineralstoffe enthielten 422 p. m. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> und 352 p. m. NaCl.

Diejenigen Stoffe, welche die verschiedenen Segmente der Stäbchen und Zapfen bilden, sind nicht näher erforscht, und das grösste Interesse knüpft sich an die Farbstoffe der Retina an.

Sehpurpur, auch Rhodopsin, Erythropsin oder Sehrot genannt, nennt man den Farbstoff der Stäbchen. Im Jahre 1876 beobachtete Bollb, dass die Stäbchenschicht der Retina im Leben eine purpurrote Farbe hat, welche

Vertailung des Neurokeratins.

NOLL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; MOTT u. HALLIBURTON, Philos. Transact. Ser. B 191 (1899) u. 194 (1901).

<sup>2) 1.</sup> c., Fusenote 3, S. 481.

<sup>3)</sup> Compt. rend. 115.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

<sup>5)</sup> Monatsber. d. Kgl. Preuss, Akad. 12. Nov. 1876.

durch Lichteinwirkung erblasst, Kühne 1) hat später gezeigt, dass diese rote Schpurpur. Farbe nach dem Tode des Tieres, wenn das Auge vor dem Tageslichte geschützt oder im Natriumlichte untersucht wird, längere Zeit bestehen kann. Durch dieses Verhalten wurde es auch möglich, diese Substanz zu isolieren und näher zu studieren.

Das Sehrot (Boll) oder der Sehpurpur (KÜHNE) ist hauptsächlich durch die Untersuchungen Kühnes bekannt geworden. Der Farbstoff kommt aus-vorkommen schliesslich in den Stäbehen und nur in dem äussersten Teile derselben vor. Schpurpurs. Bei solchen Tieren, deren Retina keine Stäbchen hat, fehlt der Sehpurpur welcher selbstverständlich auch in der Macula lutea fehlt. Bei einer Art Fledermaus (Rhinolophus hipposideros), wie auch bei Hühnern, Tauben und neugeborenen Kaninchen hat man in den Stäbchen keinen Sehpurpur gefunden.

Eine Lösung von Sehpurpur in Wasser, welches 2-5 p. c. kristallisierte Galle, welche das beste Lösungsmittel des Sehpurpurs ist, enthält, ist purpurrot, ganz klar, nicht fluoreszierend. Beim Eintrocknen dieser Lösung in Vacuo erhält man einen, karminsaurem Ammoniak ähnlichen Rückstand, welcher violette oder schwarze Körner enthält. Dialysiert man die obige Lösung gegen Wasser, Eigendes so diffundiert die Galle weg und der Sehpurpur scheidet sich als eine violette Sehpurpurs. Masse aus. Unter allen Verhältnissen, selbst wenn er sich noch in der Retina vorfindet, wird der Sehpurpur von direktem Sonnenlichte rasch und von zerstreutem Lichte der Intensität desselben entsprechend gebleicht. Dabei geht er durch rot und orange in gelb über. Das rote Licht bleicht den Sehpurpur langsam, das ultarote Licht bleicht ihn nicht. Eine Lösung von Sehpurpur zeigt keinen besonderen Absorptionsstreifen, sondern nur eine allgemeine Absorption, welche etwas nach der roten Seite von D anfängt und bis zu G sich erstreckt. Die stärkste Absorption findet sich bei E.

KOETTGEN u. ABELSDORF 3) haben gezeigt, dass es, in Übereinstimmung mit der Ansicht von KUHNE, zwei Arten von Sehpurpur, die eine bei Säugern, Vögeln und Amphibien, die andere, mehr violettrote, bei Fischen gibt. Jene hat ihr Absorptionsmaximum im Grün, diese im Gelbgrün.

Der Sehpurpur wird auch beim Erwärmen, bei 52-53° C nach einigen Stunden und bei + 760 fast momentan, zerstört. Durch Alkalien, Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform wird er ebenfalls zerstört. Dagegen widersteht er der Einwirkung von Ammoniak oder Alaunlösung.

Da der Sehpurpur im Lichte leicht zerstört wird, muss er auch im Leben regeneriert werden können. KUHNE hat in der Tat auch gefunden, dass die Retina des Froschauges, wenn sie starkem Sonnenlichte längere Zeit ausgesetzt Schpurpur. wird, erbleicht, ihre Farbe aber allmählich wieder erhält, wenn man die Tiere im Dunkeln lässt. Diese Regeneration des Sehpurpurs ist eine Funktion der lebenden Zellen in der Pigmentepithelschicht der Retina. Dies geht unter

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen über Sehpurpur von KUHNE und seinen Schülern, EWALD u. AYRES finden sich in: Untersuchungen aus dem physiol. Institut der Universität Heidelberg. 1 u. 2 und in Zeitschr. f. Biologie 32.

<sup>2)</sup> Zentralbl, f. Physiol, 9, auch MALYs Jahresber, 25, S. 351,

anderem daraus hervor, dass in einem abgelösten Stücke der Retina, welches Schpurpurs vom Lichte erbleicht worden ist, der Schpurpur wieder regeneriert werden kann, wenn man das abgelöste Retinastück vorsichtig auf die der Chorioidea anhaftende Pigmentepithelschicht legt. Mit dem dunklen Pigmente, dem Melanin oder Fuszin, in den Epithelzellen hat die Regeneration, wie es scheint, nichts zu tun. Eine teilweise Regeneration scheint übrigens nach KCHNE auch in der vollständig lospräparierten Retina stattfinden können. Infolge der Eigenschaft des Sehpurpurs, auch im Leben vom Lichte gebleicht zu werden, kann man, wie KÜHNE gezeigt hat, (unter besonderen Verhältnissen und bei Beobachtung von besonderen Kautelen nach einer intensiven oder mehr anhaltenden Lichtwirkung) nach dem Tode auf der Retina zurückbleibende helle Bilder von Fensteröffnungen u. dergl., sogenannte Optogramme, erhalten,

Optogrammo

> Die physiologische Bedeutung des Sehpurpurs ist unbekannt. Dass der Sehpurpur für das Sehen nicht direkt notwendig sein kann, geht daraus hervor, dass er bei einigen Tieren und ebenso in den Zapfen fehlt.

> Die Darstellung des Sehpurpurs muss stets bei ausschliesslicher Natriumbeleuchtung geschehen. Aus den freipräparierten Netzhäuten wird der Sehpurpur mit einer wässerigen Lösung von kristallisierter Galle extrahiert. Die filtrierte Lösung wird in Vacuo eingetrocknet oder der Dialyse unterworfen, bis der Sehpurpur sich ausscheidet. Um ganz hämoglobinfreie Lösungen von Sehpurpur zu gewinnen, soll man die Lösung des Sehpurpurs in Cholaten mit Magnesiumsulfat sättigen, den ausgefällten Farbstoff mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung auswaschen und dann in Wasser mit Hilfe des gleichzeitig ausgefällten Cholates lösen 1).

Farbstoffe

Die Farbstoffe der Zapfen. In dem inneren Segmente der Zapfen findet sich bei der Zapfon. Vögeln, Reptilien und Fischen ein kleines Fettkügelchen von wechselnder Farbe. Aus diesem Fette hat KUHNE3) einen grünen, gelben und roten Farbstoff - bezw. Chlorophan, Xantophan und Rhodophan - isoliert.

Melanin Fuszin.

Das dunkle Pigment in den Epithelzellen der Netzhaut, welches früher Melanin gevannt wurde, von Kühne und Mays 3) aber Fuszin genannt wird, ist eisenhaltig, löst sich in konzentrierten Alkalilaugen oder konzentrierter Schweselsäure beim Erwärmen, ist aber wie die sog. Melanine überhaupt nicht viel studiert worden. Das in den Augenhäuten sonst vor-kommende dunkle Pigment soll in Zusammenhang mit den Melaninen (Kap. 16) besprochen

Der Glaskörper wird oft als eine Art Gallertgewebe betrachtet. Die Häute desselben bestehen nach C. MÖRNER aus leimgebender Substanz. Die Glasflüssigkeit enthält ein wenig Eiweiss und ausserdem, wie MÖRNER gezeigt hat, ein durch Essigsäure fällbares Mukoid, das Hyalomukoid, welches 12,27 p. c. N und 1,19 p. c. S enthält. Unter den Extraktivstoffen hat man ein wenig Harnstoff — nach Picard 5 p. m., nach Rählmann 0,64 p. m. — nachgewiesen, PAUTZ 4) hat — ausser etwas Harnstoff — Paramilchsäure und, in

Der Glaskörper.

<sup>1)</sup> KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie 32.

<sup>2)</sup> KUHNE, Die nichtbeständigen Farben der Netzhaut. Untersuch, aus dem physiol, Institut Heidelberg 1, S. 341,

<sup>3)</sup> Ebenda 2, S. 324.

<sup>4)</sup> MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; PICARD, git, nach GAMGEE, Physiol. Chem. 1. S. 454; RÄHLMANN, MALYS Jahresber. 6, S. 219; PAUTZ, Zeitschr. f. Biologie 31. Hier findet man auch sehr vollständige Literaturangaben.

ŗ

Ubereinstimmung mit den Angaben von CHABBAS, JESNER und KUHN, Glukose im Glaskörper des Ochsen nachweisen können. Die Reaktion des Glaskörpers ist alkalisch und der Gehalt an festen Stoffen beträgt etwa 9-11 p. m. Die Menge der Mineralstoffe ist etwa 6-9 p. m. und die der Proteinstoffe 0,7 p. m. Bezüglich des Humor aqueus vergl. S. 265.

Die Kristalllinse. Diejenige Substanz, welche die Linsenkapsel darstellt, ist erst vor einiger Zeit von C. MÖRNER untersucht worden. Sie gehört nach ihm einer besonderen Gruppe von Proteinstoffen an, die er Membranine genannt hat. Die Membranine sind bei gewöhnlicher Temperatur in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien unlösliche Stoffe, die wie die Muzine beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure eine reduzierende Substanz geben. Von dem MILLONschen Reagenze Die Lin Sie enthalten bleischwärzenden Schwefel. werden sie sehr schön rot gefärbt, geben aber mit konzentrierter Salzsäure oder dem Reagenze von ADAMKIEWICZ keine charakteristische Färbung. Von Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsinlösung werden sie sehr schwer gelöst. In der Wärme werden sie von verdünnten Säuren und Alkalien gelöst. Das Membranin der Linsenkapsel enthält 14,10 p. c. N und 0,83 p. c. S und es ist weniger schwerlöslich als dasjenige der Descemetschen Haut.

Die Hauptmasse der festen Stoffe der Kristalllinse besteht aus Eiweissstoffen, deren Natur durch die Untersuchungen von C. MÖRNER<sup>1</sup>) näher ermittelt worden ist. Diese Eiweissstoffe sind teils in verdünnter Salzlösung unlöslich und teils darin löslich.

Das unlösliche Eiweiss. Die Linsenfasern bestehen aus einer in Wasser und Salzlösung unlöslichen Eiweisssubstanz, die von Mörner Albumoid genannt wird. Das Albumoid löst sich leicht in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien. Die Lösung in Kalilauge von 0,1 p. c. ähnelt sehr einer Alkalialbuminatlösung, gerinnt aber nach fast vollständiger Neutralisation und Zusatz von 8 p. c. NaCl bei gegen 50° C. Das Albumoid hat folgende Zusammensetzung: C 53,12; H 6,8, N 16,62 und S 0,79 p. c. Die Linsenfasern selbst enthielten 16,61 p. c. N und 0,77 p. c. S. Die inneren Teile der Linse sind bedeutend reicher an Albumoid als die äusseren. Die Menge des Albumoids in der ganzen Linse beträgt als Mittel etwa 48 p. c. von dem Gesamtgewichte der Eiweisstoffe der Linse.

Das lösliche Eiweiss besteht, abgesehen von einer sehr geringen Menge Albumin, aus zwei Globulinen, dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kristallin. Globuline unterscheiden sich voneinander durch folgendes. Das a-Kristallin enthält 16,68 p. c. N und 0,56 p. c. S; das β-Kristallin dagegen bezw. 17,04 und 1,27 p. c. Jenes gerinnt bei etwa + 72°C, dieses bei + 63°C. Ausser- körper Lines dem wird das \(\theta\)-Kristallin aus salzfreier Lösung weit schwieriger und unvollständiger von Essigsäure oder Kohlensäure gefällt. Keines der beiden Globuline wird von NaCl im Überschuss, sei es bei Zimmertemperatur oder bei + 30° C Dagegen fällen Magnesium- oder Natriumsulfat in Substanz bei der

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. Hier findet man auch die einschlägige Literatur.

letztgenannten Temperatur die beiden Globuline vollständig. Diese zwei Globuline sind nicht gleichförmig in der Linsenmasse verteilt. Die Menge des  $\alpha$ -Kristallins nimmt nämlich in der Linse von aussen nach innen ab, die des  $\beta$ -Kristallins dagegen umgekehrt von aussen nach innen zu.

A. BÉCHAMP unterscheidet in dem Wasserextrakte der Kristalllinse folgende zwei Eiweissstoffe. Die *Phacozymase*, welche bei + 55° gerinnen soll, ein diastatisches Enzym enthält und die spez. Drehung  $(\alpha)$  j = - 41° hat, und das Kristalbumin mit der spez. Drehung  $(\alpha)$  j = - 80,3°. Aus dem in Wasser unlöslichen Rückstand der Linse konnte BÉCHAMP mit Salzsäure einen Eiweisskörper von der spez. Drehung  $(\alpha)$  j = - 80,2°, das Kristallfbrin, extrahieren.

So weit die bisherigen Erfahrungen reichen, scheint die Linse keinen wie das Fibrinogen spontan gerinnenden Eiweisskörper zu enthalten. Diejenige Trübung, welche nach dem Tode auftritt, rührt nach Kühne von ungleichmässigen Veränderungen in der Konzentration des Inhaltes der Linsenröhren her, welche Veränderungen durch veränderte Diffusionsverhältnisse zustande kommen. Auch die bei Diabetes auftretende Trübung hat man durch Wasserentziehung zu erklären versucht. Die Ansichten über diese Frage gehen jedoch auseinander.

Als Mittelzahlen von vier Analysen hat Laptschinsky 1) für die Linse von Rindern folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile berechnet, gefunden:

Zusammensetzung der Linse.

der Linse.

Eiweissetoffe .		349,3
Lezithin		2,3
Cholesterin		2,2
Fett		2,9
Lösliche Salze.		5,3
Unlösliche Salze		2,3

Beim Katarakt soll der Gehalt an Eiweiss vermindert und die Menge des Cholesterins vermehrt sein.

Der Gehalt der frischen, wasserhaltigen Linse von Rindern an den verschiedenen Eiweissstoffen ist nach Mörner<sup>2</sup>) folgender:

```
Albumoid (Linsenfasern) . 170 p. m. \beta-Kristallin . . . . . 110 , a-Kristallin . . . . . 68 , Albumin . . . . . . 2 , p
```

Das Kornealgewebe ist schon früher abgehandelt worden (S. 435). Die Sclerotica ist noch nicht näher untersucht und die Chorioidea ist hauptsächlich nur durch ihren Gehalt an Farbstoff, Melanin (vergl. Kap. 16), von Interesse.

Die Tränen bestehen aus einer wasserhellen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit von salzigem Geschmack. Nach den Analysen von Lerch<sup>3</sup>) enthalten sie 982 p. m. Wasser, 18 p. m. feste Stoffe mit 5 p. m. Albumin und 13 p. m. NaCl.

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 18.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>8)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. der physiol. Chem., 4. Aufl., S. 401.

## Die Flüssigkeiten des inneren Ohres.

Die Peri- und Endolymphe sind alkalische Flüssigkeiten, welche nebst Salzen — in derselben Menge wie in den Transsudaten — Spuren von Eiweiss Peri- u und bei gewissen Tieren (Dorsch) angeblich auch Muzin enthalten. Die Menge des Muzins soll grösser in der Peri- als in der Eudolymphe sein.

Die Otholithen enthalten 745-795 p. m. anorganische Substanz, hauptsächlich kristallisiertes Kalziumkarbonat. Die organische Substanz soll dem Muzin am meisten ähnlich sein.

# Dreizehntes Kapitel.

# Die Fortpflanzungsorgane.

## a) Männliche Geschlechtsabsonderungen.

Die Hoden sind chemisch wenig untersucht. In den Hoden von Tieren hat man Eiweissstoffe verschiedener Art, Serumalbumin, Alkalialbuminat (?) und einen der hyalinen Substanz Rovidas verwandten Eiweisskörper, ferner Leuzin, Tyrosin, Kreatin, Xanthinkörper, Cholesterin, Lezithin, Inosit und Die Hoden. Fett gefunden. Bezüglich des Vorkommens von Glykogen sind die Angaben etwas widersprechend. In den Hoden von Vögeln hat Dareste<sup>1</sup>) stärkeähnliche Körnchen gefunden, die mit Jod, obgleich nur schwierig, blau gefürbt werden können.

Bei Hodenautolyse fand LEVENE ) Tyrosin, Alanin, Leuzin, Aminobuttersäure, Amino-Autolyse, valeriansäure, a-Prolin, Phenylalanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Hypoxanthin. Pyrimidin- und Histonbasen konnten nicht nachgewiesen werden.

Der Samen ist als ejakulierte Flüssigkeit weiss oder weisslich gelb, dickflüssig, klebrig, von milchigem Aussehen mit weisslichen, undurchsichtigen Klümpchen. Das milchige Aussehen rührt von den Samenfäden her. Der Samen ist schwerer als Wasser, eiweisshaltig, von neutraler oder schwach alkalischer Reaktion und eigentümlichem spezifischem Geruch. Bald nach der Ejakulation wird der Der Samen. Samen gallertähnlich, als ob er geronnen wäre, wird dann aber wieder dünnflüssig. Mit Wasser verdünnt, setzt er weisse Flöckchen oder Fetzen ab (Henles Fibrin). Nach den Analysen von Slowtzoff<sup>3</sup>) enthält der Samen des Menschen als Mittel 96,8 p. m. feste Stoffe mit 9 p. m. anorganischer und 87,8 p. m. organischer Substanz. Die Menge der Proteinsubstanzen war im Mittel 22,6 p. m. und die der ätherlöslichen Stoffe 1,69 p. m. Die Proteinsubstanzen bestehen aus Nukleoproteid, Spuren von Muzin, Albumin und albumoseähnlicher Substanz (schon früher von Posner gefunden). Nach Cavazzani<sup>4</sup>) enthält

<sup>1)</sup> Compt. rend. 74.

<sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 11.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 35.

<sup>4)</sup> POSNER, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 21 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890, S. 497; CAVAZZANI, Biochem. Zentralbl. I, S. 502 und Zentralbl. f. Physiologie 19.

der Samen verhältnismässig viel Nukleon, mehr als irgend ein anderes Organ. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Kalziumphosphat und ziemlich viel Chlornatrium. Kalium kommt in nur geringer Menge vor.

Der Samen in dem Vas deferens unterscheidet sich von dem ejakulierten Samen hauptsächlich dadurch, dass ihm der eigentümliche Geruch fehlt. Dieser letztere rührt nämlich von der Beimengung des Prostatasekretes her. Das Sekret der Prostata, welches nach IVERSEN ein milchiges Aussehen und gewöhnlich eine alkalische, nur sehr selten eine neutrale Reaktion hat, enthält kleine Mengen Eiweiss, besonders Nukleoproteide neben fibrinogen- und muzinähnlicher Substanz (STERN)1) und Mineralstoffe, besonders NaCl. Ausserdem enthält es das Enzym Vesikulase (vergl. unten), Lezithin, Cholin (STERN) und eine kristallisierte Verbindung von Phosphorsäure mit einer Base, CoH,N. Diese Verbindung nennt man die Böttcherschen Spermakristalle, und der spezifische Geruch des Samens soll von einer teilweisen Zersetzung derselben herrühren.

Diese, beim langsamen Eintrocknen des Spermas auftretenden Kristalle, welche übrigens auch an in Alkohol aufbewahrten anatomischen Präparaten beobachtet worden sind, scheinen nicht mit den in Blut- und Lymphdrüsen bei der Leukämie gefundenen CHARCOT-LEYDENschen Kristallen identisch zu sein (Th. COHN, B. LEWY)<sup>2</sup>). Nach Schreiner<sup>3</sup>) stellen sie, wie oben angedeutet,

Spermin, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N, dar.

Das Spermin. Über die Natur dieser Base ist man nicht einig. Nach den Untersuchungen von LADENBURG und ABEL war es nicht unwahrscheinlich, dass das Spermin mit dem Äthylenimin identisch sei, aber diese Identität wird von MAJERT und A. SCHMIDT wie auch von POEHL geleugnet. Die Verbindung des Spermins mit Phosphorsäure — die BÖTTCHERschen Spermakristalle — ist unlöslich in Alkohol, Äther und Chloroform, sehr schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser und leicht löslich in verdünnten Sperr Säuren oder Alkalien, auch kohlensauren Alkalien und Ammoniak. Die Base wird gefällt von Gerbsäure, Quecksilberchlorid, Goldchlorid, Platinchlorid, Kaliumwismutjodid und Phosphorwolframsaure. Das Spermin hat eine tonisierende Wirkung und nach POEHL4) hat es eine ausgesprochene Wirkung auf die Oxydationsvorgänge im Tierkörper.

eine Verbindung von Phosphorsäure mit einer von ihm entdeckten Base, dem

Durch Zusatz von Jodjodkalium zum Sperma kann man charakteristische dunkelbraun oder blauschwarz gefärbte Kriställchen erhalten, die FLORENCEsche Spermareaktion, welche man vielfach als eine Reaktion auf Spermin aufgefasst hat. Nach BOCARIUS<sup>5</sup>) soll diese Reaktion jedoch von dem Cholin herrühren.

Nach CAMUS und GLEY<sup>6</sup>) hat bei einigen Nagern die Prostataflüssigkeit die Fähigkeit, den Inhalt der Samenblasen zum Gerinnen zu bringen. Diese Fähigkeit soll durch eine besondere Fermentsubstanz (Vesikulase) der Prostataflüssigkeit bedingt sein.

Florer

<sup>1)</sup> IVERSEN, Nord. med. Ark. 6, auch MALYS Jahresber. 4, S. 358; STERN, Biochem. Zentralbl. I. S. 748.

<sup>2)</sup> TH. COHN, Zentralbl. f. allg. Pathol. und path. Anat. 10 (1899); B. LEWY, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1899, S. 479.

<sup>3)</sup> Annal. d. Chem. u. Pharm. 194.

<sup>4)</sup> LADENBURG u. ABEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21; MAJERT u. A. SCHMIDT, ebenda 24; POEHL, Compt. rend. 115, Berlin. klin. Wochenschr. 1891 u. 1893, Deutsch. med. Wochenschr. 1892 u. 1895 und Zeitschr. f. klin. Med. 1894.

<sup>5)</sup> Über die sog. FLORENCEsche Spermareaktion vergl. man unter anderen, POSNER, Berlin, klin, Wochenschr. 1897 und RICHTER, Wien, klin. Wochenschr. 1897; BOCARIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 84.

<sup>6)</sup> Compt. rend. de Soc. biolog. 48, 49.

Die Samenfäden (Spermatozoen) des Menschen zeigen eine grosse Resistenz gegen chemische Reagenzien überhaupt. Sie lösen sich nicht vollständig in konzentrierter Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure oder siedend heisser Sodalösung. Von einer siedend heissen Lösung von Atzkali werden sie jedoch Die Samen-Sie widerstehen der Fäulnis und nach dem Eintrocknen können sie gelöst. mit Erhaltung ihrer Form von einer 1 prozentigen Kochsalzlösung wieder aufgeweicht werden. Bei vorsichtigem Erhitzen kann man nach dem Glühen eine Asche erhalten, in welcher die Formen der Spermatozoen noch zu erkennen sind. Die Menge der Asche ist etwa 50 p. m. und sie besteht zum grössten Teil, 3/4, aus Kaliumphosphat.

Die Samenfäden zeigen bekanntlich Bewegungen, deren Ursache indessen noch nicht aufgeklärt ist. Diese Bewegungen können sehr lange, unter Umständen in der Leiche mehrere Tage nach dem Tode und in dem Sekrete des Bewegungs- Uterus angeblich länger als eine Woche andauern. Saure Flüssigkeiten heben der Samen-die Bewegung sofort auf, und durch stark alkalische, besonders ammoniakalische Flüssigkeiten, wie auch durch destilliertes Wasser, Alkohol, Ather etc. wird die Bewegung ebenfalls vernichtet. In schwach alkalischen Flüssigkeiten, namentlich in alkalisch reagierenden tierischen Sekreten wie auch in passend verdünnten Neutralsalzlösungen erhält sich dagegen die Bewegung längere Zeit,

> Die Spermatozoen sind Kernbildungen und dementsprechend sind sie auch reich an Nukleinsäure, die in den Köpfen enthalten ist. Die Schwänze enthalten Eiweiss und sind ausserdem reich an Lezithin, Cholesterin und Fett, welche Stoffe nur in sehr geringen Mengen (wenn überhaupt) in den Köpfen vorkommen. Die Schwänze scheinen in ihrer Zusammensetzung den marklosen Nerven oder dem Achsenzylinder am nächsten verwandt zu sein. Die Köpfe enthalten bei allen bisher untersuchten Tierarten Nukleinsäure, die bei Fischen teils mit Protaminen und teils mit Histonen verbunden ist. Bei anderen Tieren, wie beim Stier und Eber, kommen neben der Nukleinsäure eiweissartige Substanzen, aber kein Protamin vor.

Spermatozoen.

> Unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung der Spermatozoen verdanken wir in erster Linie den wichtigen Untersuchungen Mieschers 1) über die Lachsmilch. Die Zwischenflüssigkeit der Spermatozoen ist beim Rheinlachse eine verdünnte Salzlösung, die 1,3-1,9 p. m. organische und 6,5-7,5 p. m. anorganische Stoffe enthält. Die letzteren bestehen vorwiegend aus Natriumchlorid und -karbonat nebst etwas Kaliumchlorid und -sulfat. Sie enthält ferner nur Spuren von Eiweiss, aber kein Pepton. Die festen Stoffe der Schwänze bestanden aus 419 p. m. Eiweiss, 318,3 p. m. Lezithin und 262,7 p. m. Fett und Cholesterin. Die mit Alkohol-Äther erschöpften Köpfe enthielten rund 960 p. m. mukleinsaures Protamin, welches indessen nicht gleichmässig, sondern derart verteilt sein soll, dass die äussere Schicht aus basischem und das Innere dagegen aus saurem nuklein-

Chemische Zusammen setzung.

<sup>1)</sup> Vergl, die Abhandlungen von MIESCHER in "Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von FRIEDRICH MIESCHER, gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden (Leipzig, VOGEL 1897).

saurem Protamin besteht. Ausser dem nukleinsauren Protamin können also die Köpfe höchstens sehr geringfügige Mengen (unbekannter) organischer Substanz enthalten. Das unreife, in der Entwickelung begriffene Lachssperma enthält zwar auch Nukleinsäure, aber dagegen kein Protamin, sondern eine Eiweisssubstanz, "Albuminose", die vielleicht eine Vorstufe des Protamins darstellt, Wie beim Lachse bestehen auch beim Hering nach Kossel und Mathews 1) die Spermatozoenköpfe aus nukleinsaurem Protamin und sie sind frei von Eiweiss.

Spermatin hat man einen nicht näher studierten, alkalialbuminatähnlichen Bestandteil des Spermas genannt.

Prostatakonkremente gibt es zweierlei Art. Die einen sind sehr klein, meistens oval mit konzentrischen Schichten. Bei jüngeren, nicht aber bei älteren Personen werden sie von Jod blau gefärbt (IVERSEN)<sup>2</sup>). Die anderen stellen grössere, bisweilen stecknadelkopfgrosse, überwiegend aus Kalziumphosphat (etwa 700 p. m.) mit nur einer geringen Menge — gegen 160 p. m. - organischer Substanz bestehende Konkremente dar.

#### b) Weibliche Fortpflanzungsorgane.

Das Stroma der Eierstücke bietet vom physiologisch-chemischen Gesichtspunkte aus wenig Interesse dar, und der wichtigste Bestandteil des Ovariums, der Graafsche Follikel mit dem Ei, hat bisher noch nicht Gegenstand einer genaueren chemischen Untersuchung werden können. Die Flüssigkeit in den Follikeln (der Kühe) enthält nicht, wie man angegeben hat, die in gewissen pathologischen Ovarialflüssigkeiten gefundenen eigentümlichen Stoffe, Paralbumin oder Metalbumin, sondern scheint eine seröse Flüssigkeit zu sein. Die Narben Con der geborstenen Follikeln, die Corpora lutea, sind von einem amorphen Farb-Eiers stoff, dem Lutein, gelb gefärbt. Daneben kommt jedoch auch bisweilen ein in Alkali nicht löslicher, kristallisierender, mit dem Bilirubin oder Hämatoidin nicht identischer Farbstoff (PICCOLO und LIEBEN, KÜHNE und EWALD)8) vor, welcher durch sein spektroskopisches Verhalten ebenfalls als ein Lutein sich kennzeichnet.

Von besonderem pathologischem Interesse sind die in den Ovarien oft vorkommenden Zysten, welche je nach ihrer verschiedenen Art und Abstammung einen wesentlich verschiedenen Inhalt haben können.

Die serösen Zysten (Hydrops folliculorum GRAAFII), welche durch eine Dilatation des GRAAFschen Follikels entstehen, enthalten eine vollkommen seröse Flüssigkeit, deren spez. Gewicht 1,005-1,022 beträgt. Ein spez. Gewicht von 1,020 ist weniger gewöhnlich. Meistens ist das spez. Gewicht niedriger, 1,005-1,014, mit einem Gehalte an festen Stoffen von 10-40 p.m. man bisher gefunden hat, scheint der Inhalt dieser Zysten von anderen serösen Flüssigkeiten nicht wesentlich verschieden zu sein.

Die Kolloid- oder Mukoid-Kystome, welche aus den Pflügerschen Epithelschläuchen sich entwickeln, können einen Inhalt von sehr wechselnder Beschaffenheit haben.

me

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>8)</sup> Vergl. Kap. 6, S. 216.

In kleinen Zysten findet man bisweilen eine halbfeste, durchsichtige oder höchstens etwas trübe oder opalisierende Masse, welche erstarrtem Leime oder einer zitternden Gallerte ähnelt und welche auf Grund ihrer physikalischen Beschaffenheit Kolloid genannt worden ist. In anderen Fällen enthalten die Zysten eine dickflüssige, zähe Masse, welche zu langen Fäden ausgezogen werden kann; und je nachdem diese Masse in den verschiedenen Zysten mehr oder weniger mit seröser Flüssigkeit verdünnt ist, kann der Inhalt eine sehr wechselnde Konsistenz zeigen. In anderen Fällen endlich enthalten auch die kleinen Zysten Die Farbe des Inhaltes ist auch sehreine dünne, wässerige Flüssigkeit. wechselnd. In einigen Fällen ist der Inhalt bläulichweiss, opalisierend, in anderen gelb, gelbbraun oder gelblich mit einem Stich ins Grünliche. Oft ist der Inhalt durch zersetzten Blutfarbstoff mehr oder weniger stark schokolade- oder rotbraun Die Reaktion ist alkalisch oder beinahe neutral. Das spezifische Gewicht, welches bedeutend schwanken kann, ist meistens 1,015-1,030, kann aber in selteneren Fällen einerseits 1,005-1,010 andererseits 1,050-1,055 betragen. Der Gehalt an festen Stoffen ist sehr schwankend. In seltenen Fällen beträgt er nur 10-20 p. m.; gewöhnlich wechselt er jedoch zwischen 50-70 bis 100 p. m. In seltenen Fällen hat man auch 150-200 p. m. feste Stoffe gefunden.

ormmente.

pische haffen-

alt der

stome.

Als Formelemente hat man gefunden: rote und farblose Blutkörperchen, Körnchenzellen, teils fettdegenerierte Epithelzellen und teils grosse sogen. Glugesche Körperchen, feinkörnige Massen, Epithelzellen, Cholesterinkristalle und Kolloidkörperchen — grosse, kreisrunde, stark lichtbrechende Gebilde.

Wenn also der Inhalt der Kolloid- oder Mukoidsystome eine sehr wechselnde Beschaffenheit haben kann, so zeichnet er sich jedoch in den meisten Fällen durch eine stark schleimige oder fadenziehende Konsistenz, eine graugelbe, schokoladebraune oder bisweilen weissgraue Farbe und ein verhältnismässig hohes spez. Gewicht, 1,015—1,025, aus. Eine solche Flüssigkeit zeigt gewöhnlich keine spontane Fibringerinnung.

Als für diese Kystome chararakteristische Bestandteile hat man das Kolloid, das Meta- und Paralbumin betrachtet.

Kolloid. Dieser Name bezeichnet eigentlich keine chemisch charakterisierbare Substanz, sondern eher nur eine bestimmte physikalische, an Leimgallerteerinnernde Beschaffenheit des Geschwulstinhaltes. Das Kolloid ist als krankhaftes Produkt in mehreren Organen gefunden worden.

Das Kolloid ist eine gallertähnliche, in Wasser und Essigsäure nicht lösliche Masse, welche von Alkali gelöst wird und dabei in der Regel eine von Essigsäure oder von Essigsäure und Ferrozyankalium nicht fällbare Flüssigkeit gibt. Ein solches Kolloid ist von Pfannenstiel 1) als Pseudomuzin  $\beta$  bezeichnet worden. Zuweilen findet man indessen auch ein Kolloid, welches, wenn es mit höchst verdünntem Alkali behandelt wird, eine muzinähnliche Lösung gibt. Das.

genaften nd mmen-

lloid.

<sup>1)</sup> Arch. f. Gynäk. 38.

Kolloid ist dem Muzin nahe verwandt und wird von einigen Forschern als ein verändertes Muzin angesehen. Ein von Panzer analysiertes Eierstockkolloid enthielt 931 p. m. Wasser, 57 p. m. organische Substanz und 12 p. m. Asche. Die elementäre Zusammensetzung war C 47,27, H 5,86, N 8,40, S 0,79, P 0,54 und Asche 6,43 p. c. Ein in den Lungen gefundenes, von Würtz<sup>1</sup>) analysiertes Kolloid enthielt C 48,09, H 7,47, N 7,00 0(+S) 37,44 p. c. Kolloid verschiedenen Ursprunges scheint jedoch eine ungleiche Zusammensetzung zu haben.

Metalbumin. Unter diesem Namen hat Scherer<sup>9</sup>) eine von ihm in einer Ovarialflüssigkeit gefundene Proteinsubstanz beschrieben. Das Metalbumin wurde Metal von Scherer als ein Eiweissstoff betrachtet; es gehört aber der Muzingruppe an und ist aus diesem Grunde vom Verf. 3) Pseudomuzin genannt worden.

Pseudomuzin. Dieser Stoff, welcher wie die Muzine beim Sieden mit Säuren eine reduzierende Substanz gibt, ist ein Mukoid, dessen Zusammensetzung nach Verf. folgende ist: C 49,75, H 6,98, N 10,28, S 1,25, O 31,74 p. c. Mit Wasser gibt das Pseudomuzin schleimige, fadenziehende Lösungen, und diese Substanz ist es, welche vorzugsweise dem flüssigen Inhalte der Ovarialkystome seine typische, fadenziehende Beschaffenheit verleiht. Die Lösungen gerinnen beim Sieden nicht, sondern werden dabei nur milchig opalisierend. Zum Unterschiede von Muzinlösungen werden die Pseudomuzinlösungen von Essigsäure nicht gefällt. Mit Alkohol geben sie eine grobflockige oder faserige, selbst nach längerem Aufbewahren unter Alkohol in Wasser noch lösliche Fällung.

Das Paralbumin ist eine andere, von Scherer entdeckte, in Ovarialflüssigkeiten vorkommende und auch in Aszitesflüssigkeiten bei gleichzeitiger Gegenwart von Ovarialzysten und Berstung derselben gefundene Substanz. Sie Paralt ist indessen nur ein Gemenge von Pseudomuzin mit wechselnden Mengen Eiweiss, und die Reaktionen des Paralbumins sind dementsprechend auch etwas wechselnd.

MITJUKOFF 4) hat aus einer Ovarialzyste ein Kolloid isoliert, dessen Zusammensetzung C 51,76, H 7,76, N 10,7, S 1,09 und O 28,69 p. c. war und welches von Muzin und Pseudomuzin sich dadurch unterschied, dass es schon vor dem Sieden mit einer Säure die FEHLINGsche Lösung reduzierte. Hierbei ist indessen zu bemerken, dass auch das Pseudomuzin beim hin. Paran reichend starken Sieden mit Alkali oder bei Anwendung von konzentrierter Lauge sich spaltet und eine Reduktion bewirken kann. Diese Reduktion ist indessen, gegenüber der nach vorgängigem Erhitzen mit einer Säure auftretenden, nur schwach. Die von MITJUKOFF isolierte Substanz wurde Paramuzin genannt.

Sowohl das Pseudomuzin wie die Kolloide sind Mukoidsubstanzen, und das aus ihnen erhältliche Kohlehydrat ist, wie namentlich Fr. MÜLLER, NEUBERG und HEYMANN<sup>5</sup>) gezeigt haben, Glukosamin (Chitosamin). Aus dem Pseudo-

Ė

<sup>1)</sup> PANZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; WÜRTZ bei LEBERT, Beitr, zur Kenntnis des Gallertkrebses, VIRCHOWS Arch. 4.

<sup>2)</sup> Verh. d. physik,-med. Gesellsch. in Würzburg 2 und Sitzungsber. der physik,-med. Gesellsch. in Würzburg für 1864 u. 1865. Nr. 6 in der Würzb. med. Zeitschr. 7.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 6.

<sup>4)</sup> K. MITJUKOFF, Arch. f. Gynäk. 49.

<sup>5)</sup> MÜLLER, Verh. d. Naturf. Gesellsch. in Basel 12, Hft. 2; NEUBERG u. HEYMANN HOFMEISTERS Beitrage 2. Vergl. ferner LEATHES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48.

odukte Hydro-

muzin erhielt ZÄNGERLE<sup>1</sup>) 30 p. c. Glukosamin, und Neuberg und Heymann tosamin haben es wahrscheinlich gemacht, dass Glukosamin das einzige, am Aufbau dieser stanzen. Substanzen regelmässig beteiligte Kohlehydrat ist. Es liegen allerdings auch Angaben über das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure (oder einer verwandten Säure) in Pseudomuzin oder Kolloid vor (PANZER); aber ein solches Vorkommen kann nach der Erfahrung des Verfs. wenigstens kein konstantes sein.

Als hydrolytische Spaltungsprodukte des Pseudomuzins hat Otoria, ausser Kohlehydratderivaten wie Lävulinsäure und Huminsubstanzen, Leuzin, Tyrosin, Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure, Valeriansäure, Arginin, Lysin und Guanidin erhalten. Die Menge des Guanidins war, wie es scheint, grösser, als dass sie von dem Arginin allein herrühren könnte, und dieser Stoff stammte deshalb vielleicht auch von einem anderen Komplexe her.

uzine.

raliga outăre

rsten.

Der Nachweis des Metalbumins und Paralbumins ist selbstverständlich gleichbedeutend mit dem Nachweise des Pseudomuzins. Eine typische, pseudomuzinhaltige Ovarialflüssigkeit ist in der Regel durch ihre physikalische Beschaffenheit hinreichend charakterisiert, und nur in dem Falle, dass in einer hauptsächlich serösen Flüssigkeit sehr kleine Mengen von Pseudomuzin enthalten sind, dürfte eine besondere chemische Untersuchung nötig werden. Man verfährt dabei auf folgende Weise. Das Eiweiss entfernt man durch Erhitzen zum Sieden unter Essigsäurezusatz, das Filtrat konzentriert man stark und fällt mit Alkohol. Den Niederschlag, ein Umwandlungsprodukt des Pseudomuzins, wäscht man sorgfältig mit Alkohol aus und löst ihn dann in Wasser. Ein Teil der Peeudo-Lösung wird mit Speichel bei Körpertemperatur digeriert und dann auf Zucker (von Glykogen oder Dextrin herrührend) geprüft. Bei Gegenwart von Glykogen führt man dieses mit Speichel in Zucker über, fällt noch einmal mit Alkohol und verfährt dann wie bei Abwesenheit von Glykogen. In diesem letztgenannten Falle setzt man nämlich der Lösung des Alkoholniederschlages in Wasser erst Essigsäure zu, um etwa vorhandenes Muzin auszufällen. Ein entstandener Niederschlag wird dann abfiltriert, das Filtrat mit 2 p. c. HCl versetzt und im Wasserbade einige Zeit erwärmt, bis die Flüssigkeit stark braun gefärbt worden Bei Gegenwart von Pseudomuzin gibt die Lösung dann die TROMMERsche Probe.

Übrige Proteinstoffe, welche man angeblich in Zystenflüssigkeiten gefunden hat, sind Serumglobulin und Serumalbumin, Pepton (?), Muzin und Muzinpepton (?). Fibrin kommt nur in Ausnahmefällen vor. Die Menge der Mineralstoffe beträgt als Mittel gegen 10 p. m. Die Menge der Extraktivstoffe (Cholesterin und Harnstoff) und des Fettes beträgt gewöhnlich 2-4 p. m. übrigen festen Stoffe, welche also die Hauptmasse ausmachen, sind Eiweisskörper und Pseudomuzin.

Die intraligamentären, papillären Zysten enthalten eine gelbe, gelbgrüne oder braungrünliche Flüssigkeit, welche entweder gar kein oder nur sehr wenig Pseudomuzin enthält. Das spez. Gewicht ist im allgemeinen ein ziemlich hohes, 1,032-1,036, mit 90-100 p. m. festen Stoffen. Die Hauptbestandteile sind die Eiweisskörper des Blutserums.

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1900.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 u. 48.

Die seltenen Tubo - ovarialzysten enthalten in der Regel eine wasserdünne, seröse, nicht pseudomuzinhaltige Flüssigkeit.

Die Parovarialzysten oder die Zysten der Ligameta lata können eine sehr bedeutende Grösse erreichen. Im allgemeinen und bei ganz typischer Beschaffenheit ist der Inhalt eine wasserdünne, höchstens sehr blass gelbgefärbte, wasserhelle oder nur wenig opalisierende Flüssigkeit. Das spez. Gewicht derselben ist niedrig 1,002—1,009, und der Gehalt an festen Stoffen nur 10 bis Parot 20 p. m. Pseudomuzin kommt bei typischer Beschaffenheit nicht vor. Eiweiss fehlt bisweilen, und wenn es vorkommt, ist seine Menge regelmässig eine sehr Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen und Extraktivstoffen. In Ausnahmefällen kann die Flüssigkeit jedoch eiweissreich sein und ein hohes spez. Gewicht zeigen.

Bezüglich der quantitativen Zusammensetzung der verschiedenen Kystomflüssigkeiten kann auf die Arbeit von OERUM<sup>1</sup>) verwiesen werden.

Das Fett der Dermoidzysten ist von E. Ludwig u. R. v. Zeynek?) untersucht worden. Sie fanden, ausser ein wenig Arachinsäure, Olein,- Stearin-, Palmitin- und Myristinsaure, Zetylalkohol und eine cholesterinahnliche Substanz.

Das von SOLLMANN<sup>3</sup>) untersuchte Kolloid eines Uterusfibromes enthielt ein wasserlöaliches Pseudomuzin und ein wasserunlöaliches Kolloid (Paramuzin), die indessen beide gegen Alkohol etwas anders als die entsprechenden Substanzen aus Ovarialzysten sich verhielten.

#### Das Ei.

Die kleinen Eier des Menschen und der Säugetiere können aus leicht ersichtlichen Gründen kaum Gegenstand einer eingehenderen Untersuchung werden. Bisher hat man auch hauptsächlich die Eier von Vögeln, Amphibien und Fischen, vor allem aber das Hühnerei, untersucht. Mit den Bestandteilen des letzteren werden wir uns auch hier beschäftigen.

Der Dotter des Hühnereies. In dem sogen. weissen Dotter, welcher die Keimscheibe mit einem bis zum Zentrum des Dotters (Latebra) reichenden Dar Fortsatze derselben und ferner eine zwischen Dotter und Dotterhaut befindliche Schicht bildet, hat man Eiweiss, Nuklein, Lezithin und Kalium nachgewiesen (Liebermann)<sup>4</sup>). Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft. Die Dotterhaut besteht aus einem, dem Keratin in gewisser Hinsicht ähnlichen Albumoid (LIEBERMANN).

Die Hauptmasse des Eidotters — der Nahrungsdotter oder das Eigelb — ist eine dickflüssige, undurchsichtige, blassgelbe oder orangegelbe, alkalisch reagierende Emulsion von mildem Geschmack. Der Dotter enthält Vitellin, Lezithin, Cholesterin, Fett, Farbstoffe, Spuren von Neuridin (BRIEGER) 5),

LANE LIDDARY, STAMFORD UNIVERSITY

Ute

kol

<sup>1)</sup> Kemiske Studier over Ovariecystevædsker etc. Kæbenhavn, 1884. Vergl. auch MALY 14, S. 459.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

<sup>3)</sup> American Gynecology, March 1903.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 48.

<sup>5)</sup> Über Ptomaine, Berlin 1885.

Purinbasen (Mesernitzki)1), Glukose in sehr geringer Menge und Mineralstoffe. Das Vorkommen von Zerebrin und von stärkeähnlichen Körnchen (DARESTE)2) ist nicht ganz sicher bewiesen.

Im Eidotter hat man mehrere Enzyme gefunden, nämlich ein diastatisches (MÜLLER und MASUYAMA), ein glykolytisches (STEPANEK), welches bei Abwesenheit von Luft den Zucker in Alkoholgärung versetzt, bei Luftzutritt dagegen Kohlensäure und Milchsäure bildet, und endlich (Wohlgemuth) ein proteolytisches. ein lipolytisches (und ein chromolytisches?)3).

Beziehung

Ovovitellin. Dieser Stoff ist oft als ein Globulin aufgefasst worden, ist aber ein Nukleoalbumin. Die Frage, in welcher Beziehung andere Proteinsubstanzen, welche, wie die Aleuronkristalle gewisser Samen und die sogen, Dotterplättchen in den Eiern einiger Fische und Amphibien, dem Ovovitellin verwandt sein sollen, zu diesem Stoffe stehen, ist einer fortgesetzten Prüfung bedürftig.

Das Ovovitellin, wie man es bisher aus dem Eidotter dargestellt hat, ist nicht ein reiner Eiweissstoff, sondern enthält stets Lezithin. HOPPE-SEYLER fand in dem Vitellin 25 p. c. Lezithin, welches allerdings mit siedendem Alkohol entfernt werden kann; dabei wird aber das Vitellin verändert, und es ist darum auch wohl möglich, dass das Lezithin an das Vitellin chemisch gebunden sei (HOPPE-SEYLER)4). Nach OSBORNE und CAMPBELL ist das sogen. Ovovitellin des Lezi- (HOPPE-SEYLER)\*). Nach OSBORNE und CAMPBELL ist das sogen. Ovovitellin thins zu dem ein Gemenge verschiedener Vitellin Lezithinverbindungen mit 15—30 p. c. Lezithin. Die vom Lezithin befreite Eiweisssubstanz ist in allen diesen Verbindungen dieselbe und soll konstant die folgende Zusammensetzung haben: C 51,24. H 7,16, N 16,38, S 1,04, P 0,94, O 23,24 p. c. Diese Zahlen weichen indessen sehr bedeutend von denjenigen ab, welche GROSS b) für das nach anderer Methode (Fällung mit AmSO,) dargestellte Vitellin fand, nämlich: C 48,01, H 6,35, N 14,91-16,97, P 0,32-0,35, S 0,88, und die Zusammensetzung des Ovovitellins ist also noch nicht sicher bekannt. Ausser dem Vitellin fand Gross ein in salzhaltiger Lösung bei 76-77° C gerinnendes Globulin.

Bei der Pepsinverdauung des Ovovitellins erhielten Osborne und Camp-BELL ein Pseudonuklein mit schwankendem Phosphorgehalt, 2,52-4,19 p. c. Aus dem Dotter hat BUNGE 6) durch Verdauung mit Magensaft ein Pseudonuklein dargestellt, welches nach seiner Ansicht von grosser Bedeutung für die Hamstogen. Blutbereitung sein soll und aus diesem Grunde von ihm Hämatogen genannt Dieses Hämatogen hatte folgende Zusammensetzung: C 42,11. worden ist.

<sup>1)</sup> MESERNITZKI, Bioch. Zentralbl. I, S. 739.

<sup>2)</sup> Compt. rend. 72.

<sup>8)</sup> MÜLLER u. MASUYAMA, Zeitschr. f. Biologie 39; STEPANER, Zentralbl. f. Physiol. 18. S. 188; WOHLGEMUTH in SALKOWSKI-Festschrift und Zeitschr, f. physiol, Chem. 44.

<sup>4)</sup> Med. chem. Untersuch. S. 216.

<sup>5)</sup> OSBORNE u. CAMPBELL, Connect, Agric, exp. Stat. 28; Ann. Rep. New Haven 1900; GROSS, Zur Kenntn. d. Ovovitellins, Inaug.-Diss. Strassburg 1899.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 9, S. 49. Vergl. auch L. HUGOUNENQ a. A. MOREL, Compt. Rend. 140 u. 141.

H 6,08, N 14,73, S 0,55, P 5,19, Fe 0,29 und 0 31,05 p. c. Die Zusammensetzung kann jedoch selbst bei Anwendung derselben Darstellungsmethode nicht unbedeutend wechseln.

Das Vitellin ähnelt den Globulinen darin, dass es in Wasser unlöslich, in verdünnter Neutralsalzlösung dagegen (wenn auch nicht ganz klar) löslich In Salzsäure von ca. 1 p. m. HCl, wie auch in sehr verdünnten Lösungen von Alkalien oder Alkalikarbonaten ist es ebenfalls löslich. Aus der salzhaltigen Lösung durch Verdünnung mit Wasser ausgefällt und einige Zeit mit Wasser in Berührung gelassen, wird das Vitellin nach und nach verändert und den Die Gerinnungstemperatur der salzhaltigen (NaCl) Albuminaten ähnlicher. Lösung liegt bei + 70 bis 75° C oder, wenn man sehr rasch erwärmt, bei etwa 80° C. Von den Globulinen unterscheidet sich das Vitellin dadurch, dass es bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein gibt. Von NaCl in Substanz wird es nicht gefällt, wenigstens nicht immer oder nur zum Teil. von Gross isolierte Ovovitellin gab die Reaktion von Molisch. Eigelb hat ferner Neuberg 1) Glukosamin abspalten und als Norisozuckersäure identifizieren können; ob aber dieses Glukosamin von dem Vitellin oder irgend einem anderen Bestandteil des Eigelbs herrührt, lässt sich nicht sagen.

Die Darstellungsmethode des Ovovitellins ist in den Hauptzügen folgende:

Das Eigelb schüttelt man vollständig mit Äther aus, löst den Rückstand in Darstel
Kochsalzlösung von 10 p. c., filtriert und scheidet das Vitellin durch reichlichen des Ü
Wasserzusatz aus. Das Vitellin wird dann durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Kochsalzlösung und Ausfällen mit Wasser gereinigt.

Das Ichthulin, welches in den Eiern von Karpfen und anderen Knochenfischen vorkommt, ist nach Kossel und Walter eine bei der Verdünnung mit Wasser amorph ausfallende Modifikation des in Karpfeneiern kristallinisch vorkommenden Ichthidins. Das Ichthulin wurde früher als ein Vitellin angesehen. Nach Walter liefert es aber bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein, welches beim Sieden mit Schwefelsäure ein reduzierendes Kohlehydrat gibt. Das Ichthulin hat folgende Zusammensetzung: C 53,42; H 7,63; N 15,63; O 22,19; S 0,41; P 0,43 p. c. Es enthält auch Eisen. Das von Levene untersuchte Ichthulin aus Kabeljaueiern von der Zusammensetzung C 52,44; H 7,45; N 15,96; S 0,92; P 0,65; Fe ÷ O 22,58 lieferte dagegen beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Ähnlich verhielt sich das vom Verf. 2) isolierte, reine Vitellin aus Barscheiern, welches äusserst leicht durch ein wenig Salzsäure derart verändert wird, dass es in typisches Pseudonuklein übergeht. Das Kabeljauichthulin gab eine Paranukleinsäure mit 10,34 p. c. Phosphor, diese Säure gab aber noch Eiweissreaktionen.

Ausser Vitellin und dem obengenannten Globulin soll der Eidotter angeblich auch Albumin enthalten.

Das Fett des Eidotters ist nach LIEBERMANN ein Gemenge von einem festen und einem flüssigen Fette. Das feste Fett besteht überwiegend aus Tripalmitin mit etwas Stearin. Bei Verseifung von dem eigentlichen Eiöle erhielt LIEBERMANN 40 p. c. Ölsäure, 38,04 p. c. Palmitin- und 15,21 p. c. Stearinsäure. Das Fett des Eidotters ist ärmer an Kohlenstoff als anderes Fett, was von einem Gehalte an Mono- und Diglyzeriden oder von einem Gehalte an

Vitel

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesclisch. 84.

<sup>2)</sup> WALTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; LEVENE, ebenda 82; HAMMARSTFN, Skand. Arch. f. Physiol. 17.

Lipochrome

Eigen-schaften der

Luteine.

übergehen kann.

Das Fett des einer kohlenstoffärmeren Fettsäure herrühren kann (Liebermann). Ridotters. Lezithin oder wohl richtiger dem Lezithingemenge des Eidotters kommt nach Cousin ausser den drei gewöhnlichen Fettsäuren auch Linolsäure vor. Zusammensetzung des Dotterfettes ist übrigens von der Nahrung abhängig, indem nämlich, wie HENRIQUES und HANSEN 1) zeigten, das Nahrungsfett in das Ei

Lutein. Gelbe oder orangerote, amorphe Farbstoffe kommen im Eigelb und an mehreren anderen Orten im Tierorganismus, wie in Blutserum und serösen Flüssigkeiten, Fettgewebe, Milchfett, Corpora lutea und den Fettkügel-Luteine und chen der Retina vor. Diesen Farbstoffen, welche angeblich auch im Pflanzenreiche vorkommen sollen (THUDICHUM) und deren Verwandtschaft mit den pflanzlichen Farbstoffen der Xanthophyllgruppe neuerdings von Schunck<sup>2</sup>) gezeigt wurde, hat man den Namen Luteine oder Lipochrome gegeben.

> Die Luteine, welche untereinander ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, sind alle in Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, unterscheiden sie sich dadurch, dass sie von alkalihaltigem Wasser aus ihrer Lösung in Chloroform nicht aufgenommen werden, dass sie ferner mit Salpetersäure, welche ein wenig salpetrige Säure enthält, nicht das charakteristische Farbenspiel des Gallenfarbstoffes, sondern eine blaue, rasch verschwindende Farbe geben, und endlich dadurch, dass sie ein Absorptionsspektrum mit gewöhnlich zwei Streifen geben, von denen der eine die Linie F einschliesst und der andere etwa in der Mitte zwischen F und GDie Luteine widerstehen der Wirkung von Alkalien, so dass sie nicht verändert werden, wenn man durch Verseifung das gleichzeitig anwesende Fett zu entfernen sich bemüht.

> Das Lutein ist nicht rein dargestellt worden. In den Eiern einer Wasserspinne (Maja Squinado) hat MALY3) zwei eisenfreie Farbstoffe, einen roten, Vitellorubin, und einen gelben, Viiellolutein, gefunden. Von Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält, werden beide Farbstoffe blau und von konzentrierter Schwefelsäure schön grün gefärbt. Die Absorptionsstreifen im Spektrum, besonders diejenigen des Vitelloluteins, stimmen gut mit denen des Ovoluteins überein.

> Die Mineralstoffe des Eidotters bestehen nach Poleck<sup>4</sup>), auf 1000 Teile Asche berechnet, aus Natron 51,2-65,7, Kali 80,5-89,3, Kalk 122,1-132,8, Bittererde 20,7-21,1, Eisenoxyd 11,90-14,5, Phosphorsäure 638,1-667,0 und Kieselsäure 5,5-14,0 Teilen. Am reichlichsten kommen also Phosphorsäure und Kalk und demnächst Kali, welches in etwas grösserer Menge als das Natron sich vorfindet, vor. Diese Zahlen sind jedoch insoferne nicht ganz richtig, als erstens im Dotter keine gelösten Phosphate vorkommen sollen (LIEBERMANN) und zweitens bei dem Einäschern Phosphorsäure und Schwefelsäure entstehen und das Chlor, welches in älteren Analysen auch fehlt, austreiben können.

Mineralstoffe des Dotters.

<sup>1)</sup> COUSIN, Compt. rend. 187; HENRIQUES u. HANSEN, Skand. Arch. f. Physiol. 14.

<sup>2)</sup> THUDICHUM, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1869, S. 1; SCHUNCK, Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, 2, S. 1195.

<sup>3)</sup> Monatshefte f. Chem. 2.

<sup>4)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 740.

Der Dotter eines Hühnereies wiegt etwa 12-18 g. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen beträgt nach PARKE 1) 471,9 p. m., resp. 528,1 p. m. Unter den festen Stoffen fand er 156,3 p. m. Eiweiss, 3,53 p. m. lösliche und Zusammen. 6,12 p. m. unlösliche Salze. Die Menge des Fettes war nach PARKE 228,4 p. m., die des Lezithins, aus der Menge phosphorhaltiger organischer Substanz in dem Alkohol-Ätherextrakte berechnet, 107,2 p. m. und die des Cholesterins 17,5 p. m.

setzung des

Das Eiweiss ist eine schwach gelbliche, eiweissreiche, in einem Fachwerke von dünnen Häuten eingeschlossene Flüssigkeit, welche an und für sich dünnflüssig ist und nur durch die Anwesenheit der dieselbe durchsetzenden feinen des Eies. Membranen zähflüssig erscheint. Diejenige Substanz, welche die Häute bildet, scheint wie die, aus welcher die Chalazae bestehen, ein den Hornsubstanzen verwandter Stoff zu sein (LIEBERMANN).

Das Eiweiss hat ein spezifisches Gewicht von 1,045 und reagiert stets gegen Lackmus alkalisch. Es enthält 850-880 p. m. Wasser, 100-130 p. m. Eiweissstoffe und 7 p. m. Salze. Unter den Extraktivstoffen fand Lehmann eine gärende teile des Elweisses. Zuckerart, deren Menge 5 oder, nach Meissner, 80 p. m. des festen Rückstandes betragen soll<sup>2</sup>). Ausserdem finden sich im Eiweiss Spuren von Fett, Seifen, Lezithin und Cholesterin.

Das Eiweiss der Eier von Nesthockern wird beim Sieden durchsichtig und verhält sich in vieler Hinsicht wie Alkalialbuminat. Dieses Eiweiss hat TARCHANOFF<sup>3</sup>) "Tataeiweiss" genannt.

Tata-

Die Proteinsubstanzen des Eierklars sind sämtlich Glykoproteide, die alle Glukosamin liefern. Ihren Lösungs- und Fällbarkeitsverhältnissen nach verhalten Die Repräsentanten der Glyko-proteide im sie sich wie Globuline, Albumine oder Albumosen. zwei erstgenannten Gruppen, welche bis vor kurzer Zeit als echte Eiweissstoffe aufgefasst wurden, sind das Ovoglobulin und Ovalbumin. Die albumoseähnliche Substanz ist das Ovomukoid.

Das Ovoglobulin scheidet sich beim Verdünnen des Eierklars mit Wasser zum Teil aus. Es wird durch Sättigung mit Magnesiumsulfat und durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfatlösung gefällt und gerinnt bei etwa + 75° C. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällung mit Ammoniumsulfat wird ein Teil des Globulins unlöslich (LANGSTEIN), Dasselbe geschieht auch nach der Ausfällung durch Verdünnung mit Wasser oder durch Dialyse; und es ist also Ovoglobulin möglich, dass das Globulin ein Gemenge ist. Derjenige Teil, welcher leicht unlöslich wird, scheint mit dem sogen. Glykoproteid Eichholzs oder dem "Ovomuzin" von Osborne und Campbell identisch zu sein. Aus dem löslichen Ovoglobulin erhielt Langstein 11 p. c. Glukosamin. Die Gesamtmenge des Globulins beträgt nach DILLNER etwa 6,7 p. c. der Gesamtproteinsubstanzen, was mit neueren Bestimmungen von Osborne und Campbell stimmt. Über das wahrscheinliche Vorkommen mehrerer Glubuline im Eierklar liegen Angaben von

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch., Hft. 2, S. 209.

<sup>2)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl., S. 739.

<sup>3)</sup> PFLÜGERS Arch. 81, 83 u. 89.

CORIN und BERARD wie von LANGSTEIN1) vor, die indessen noch keine bestimmten Schlüsse gestatten.

Ovalbumin. Das sogen. Albumin des Eierklars ist zweifelsohne ein Gemenge von mindestens zwei albuminähnlichen Glykoproteiden. Über die Anzahl dieser Proteide differieren indessen die Ansichten recht bedeutend (BONDZYNSKI und Zoja, Gautier, Béchamp, Corin und Berard Panormoff u. a.). Nachdem es Hofmeister gelungen war, das Ovalbumin in kristallinischer Form zu erhalten, und nachdem ferner HOPKINS und PINKUS 2) gezeigt hatten, dass nur etwas mehr als die Hälfte des Ovalbumins in Kristallen erhalten werden kann, haben OSBORNE und CAMPBELL zwei verschiedene Ovalbumine oder Hauptfraktionen Eialbumin. isoliert, von denen sie die kristallisierende als "Ovalbumin" und die nicht kristallisierende als "Konalbumin" bezeichnet haben. Beide Fraktionen haben eine nur wenig abweichende elementäre Zusammensetzung, das Konalbumin gerinnt aber zwischen 50-60° C, näher an 60° C, das Ovalbumin bei + 64° C oder bei höherer Temperatur. Inwieweit das nicht kristallisierende Konalbumin ein Gemenge sei, darüber liegen noch keine entscheidenden Untersuchungen vor; aber auch die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins ist eine strittige Frage. Nach Bondzynski und Zoja soll das kristallisierende Ovalbumin ein Gemenge mehrerer Albumine von etwas abweichender Gerinnungstemperatur, Ovalbumin Löslichkeit und spez. Drehung sein, während dagegen Hofmeister und Lang-Konsibumin STEIN die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins annehmen. Die Angaben über spez. Drehung verschiedener Fraktionen differieren leider, und auch die Elementaranalysen haben keine entscheidenden Resultate gegeben, indem man nämlich für den Schwefelgehalt Schwankungen von 1,2-1,7 p. c. beobachtet hat Nach den übereinstimmenden Analysen von Osborne und Campbell und von LANGSTEIN enthält das Konalbumin etwa 1,7 p. c. Schwefel und etwa 16 p. c. Stickstoff, während das Ovalbumin als Mittel rund etwa 15,3 p. c. N enthält. Aus dem Ovalbumin erhielt Langstein3) 10-11 und aus dem Konalbumin etwa 9 p. c. Glukosamin, Das Ovalbumin hat übrigens wie das Konalbumin die Eigenschaften der Albumine im allgemeinen, unterscheidet sich aber von dem Serumalbumin durch folgendes: Die spez, Drehung ist niedriger. Es wird von Alkohol bald unlöslich. Von einer genügenden Menge Salzsäure wird es gefällt, löst sich aber in einem Überschuss der Säure ungemein schwieriger als das Serumalbumin. Die von ABDERHALDEN und PREGL<sup>4</sup>) isolierten Produkte der Hydrolyse des Ovalbumins bieten nichts von besonderem Interesse dar.

Ovalbumin und Konal bumin.

<sup>1)</sup> LANGSTRIN, HOFMEISTERS Beiträge I; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. 23: OSBORNE u. CAMPBELL, Connect Agric. Exp. Station. 23 Report, New Haven 1900; DILLNER, MALYS Jahresber, 15; CORIN et BERARD, ebenda 18.

<sup>2)</sup> HOFMEISTER, Zeitschr, f. physiol. Chem. 14, 16 u. 24; GABRIEL, ebenda 15; BONDZYNSKI u. ZOJA, ebenda 19; GAUTIER, Bull. soc. chim. 14; BÉCHAMP, ebenda 21; CORIN et BERARD I. c.; HOPKINS u. PINKUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 31 und Journ. of Physiol. 23; OSBORNE u. CAMPBELL, l. c.; PANORMOFF, MALYS Jahresber. 27 u. 28.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 31.

<sup>4)</sup> Ebenda 46.

Zur Darstellung von kristallisiertem Eialbumin mischt man nach HOFMEISTER das geschlagene, von dem Schaum getrennte Eiereiweiss von ganz frischen Eiern mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung, filtriert von dem Globulin ab und lässt das Filtrat in nicht zu dünner Schicht bei Zimmertemperatur langsam verdunsten. Die nach einiger Zeit ausgeschiedene Masse löst man in Wasser, setzt Ammoniumsulfatlösung zur beginnenden Trübung hinzu und lässt Darstellung. stehen. Nach wiederholtem Umkristallisieren behandelt man entweder die Masse mit Alkohol, wobei die Kristalle unlöslich werden, oder man löst in Wasser und reinigt durch Dialyse. Aus dieser Lösung kristallisiert indessen das Eiweiss beim spontanen Verdunsten nicht wieder. (Vergl. ferner S. 508 Fussnote 2, das Verfahren von Hopkins und Pinkus).

Das Konalbumin kann, nach vollständiger Auskristallisation des Ovalbumins, aus dem Filtrate nach Entfernung des Sulfates mittelst Dialyse durch

Koagulation ausgefällt werden.

GAUTIER 1) fand im Eierklar eine fibrinogenähnliche Substanz, welche unter dem Einflusse eines Fermentes in einen fibrinähnlichen Stoff übergehen soll,

Ovomukoid. Diese, zuerst von Neumeister beobachtete, von ihm als ein Pseudopepton aufgefasste und dann ferner von Salkowski studierte Substanz ist nach C. Th. MÖRNER<sup>2</sup>) ein Mukoid, welches 12,65 p. c. Stickstoff und 2,20 p. c. Schwefel enthält. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren gibt Ovomukoid. das Ovomukoid eine reduzierende Substanz. Das Ovomukoid findet sich in reichlicher Menge im Hühnereiweiss, indem es nämlich rund etwa 10 p. c. von den festen Stoffen desselben beträgt.

Eine Lösung von Ovomukoid wird weder von Mineralsäuren noch von organischen Säuren, mit Ausnahme von Phosphorwolframsäure und Gerbsäure, gefällt. Von Metallsalzen wird sie ebenfalls nicht gefällt, doch gibt Bleiessig bei Ammoniakzusatz einen Niederschlag. Von Alkohol wird die Lösung gefällt, Chlornatrium, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat geben weder bei Zimmertemperatur noch bei - 30° C, bis zur Sättigung eingetragen, Niederschläge. Von dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung wird die Lösung nicht gefällt, wohl aber durch Eintragen von mehr Salz. Durch Sieden wird die Substanz nicht gefällt, umgekehrt wird aber die nach dem Eintrocknen in kaltem Wasser unlöslich gewordene Substanz in siedendem Wasser gelöst. Aus dem schaften. Ovomukoid hat C. Zanetti durch Spaltung mit konzentrierter Salzsäure Glukosamin erhalten, und SEEMANN 9) fand die Menge desselben im Ovomukoid gleich 34,9 p. c.

Zur Darstellung des Ovomukoids kann man sämtliches Eiweiss durch Sieden unter Essigsäurezusatz entfernen und das mässig konzentrierte Filtrat mit Alkohol fällen. Durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol Darstellung. wird die Substanz gereinigt,

1) Compt. rend. 135.

<sup>2)</sup> R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biologie 27, S. 369; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 513 u. 706; C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. Vergl. ferner LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge 3 (Literatur).

<sup>3)</sup> ZANETTI, Chem. Zentralbl. 1898, 1, S. 624; SERMANN, zit. nach LANGSTRIN, Ergebnisse d. Physiol. I, Abt. 1, S. 86.

Die Eier anderer Vögel, wie Tauben und Enten, enthalten nach PANORMOW 1) im Eiklar besondere Eiweissstoffe, die mit denjenigen des Hühnereies nicht identisch sind.

Die Mineralstoffe des Eiweisses sind von Poleck und Weber?) analysiert worden. Sie fanden in 1000 g Asche: 276,6-284,5 g Kali, 235,6-329,3 Natron, 17,4-29 Kalk, 17-31,7 Bittererde, 4,4-5,5 Eisenoxyd, 238,4 bis 285,6 Chlor, 31,6-48,3 Phosphorsaure (P.O.), 13,2-26,3 Schwefelsaure, 2,8 bis 20,4 Kieselsäure und 96,7-116 g Kohlensäure. Auch Spuren von Fluor hat man gefunden (NICKLÉS 3). Die Asche des Eiweisses hat also, derjenigen des Eidotters gegenüber, einen grösseren Gehalt an Chlor und Alkalien, aber einen geringeren Gehalt an Kalk, Phosphorsäure und Eisen.

Die Schalenhaut und die Eierschalen. Die Schalenhaut besteht, wie oben (S. 73) gesagt worden, aus einer Keratinsubstanz. Die Schalen bestehen nur zum kleinen Teil, 36-65 p. m., aus organischer Substanz. Die Hauptmasse, mehr als 900 p. m., besteht aus Kalziumkarbonat nebst sehr kleinen Mengen Magnesiumkarbonat und Erdphosphaten.

Die ungleiche Färbung verschiedener Vogeleierschalen rührt von mehreren verschiedenen Farbstoffen her. Unter diesen findet sich einer von roter oder rotbrauner Farbe, von SORBY \*)
"Oorodein" genannt, welcher vielleicht mit dem Hamatoporphyrin identisch ist. Der grüne
oder blaue Farbstoff, das Oozyan SORBYS, scheint nach C. LIEBERMANN \*) und KRUKENBERG \*) teils Biliverdin und teils ein blaues Gallenfarbstoffderirat zu sein.

Die Vogeleier enthalten an ihrem stumpfen Pole einen mit Gas gefüllten Raum, dessen Sauerstoffgehalt nach HÜFNER?) 18,0-19,9 p. c. beträgt.

Das Gewicht eines Hühnereies schwankt zwischen 40-60 g und kann sogar bisweilen 70 g betragen. Die Schale und die Schalenhaut zusammen haben in sorgfältig gereinigtem, aber noch feuchtem Zustande ein Gewicht von 5-8 g. Das Eigelb wiegt 12-18 und das Eiweiss 23-34 g, d. h. etwa doppelt so viel. Das Ei als ganzes enthält 2,8-7,5, als Mittel 4,6 mgm Eisenoxyd, und durch eisenhaltige Nahrung kann der Gehalt an Eisen erhöht werden (HARTUNG)8).

Das Eiweiss der Eier von Knorpel- und Knochenfischen enthält augeblich nur Spuren von wahrem Eiweiss und es besteht wenigstens bei vielen Fischen, ebenso wie die Hülle des Froscheies (GIACOSA), aus Muzin. Die Eier des Flussbarsches enthalten, wie Verf. 9) fand, in unreifem Zustande in ihrer Hülle Muzin, in reifem Zustande dagegen fast nur Muzinogen. Die kristallinischen Gebilde (Dotterplattehen), welche man in den Eiern von Schildkröten, Eier anderer Früschen, Rochen, Haien und anderen Fischen beobachtet hat und welche von VALENCIENNES and FREMY 10) unter dem Namen Emydin, Ichthin, Ichthidin und Ichthulin beschrieben wurden, scheinen nach dem oben von dem Ichthulin Gesagten vielleicht aus Phosphoglykoproteiden zu bestehen. Die Eier des Flusskrebses und des Hummers sollen denselben Farbstoff wie die Schalen dieser Tiere enthalten. Dieser Farbstoff, das Zyanokristallin, wird beim Sieden in Wasser rot.

1) Vergl, Bioch. Zentralbl. 5.

2) Zit. pach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 778.

3) Compt. rend. 43.

4) Zit, nach KRUKENBERG, Verh. d. phys.-med. Gesellsch, in Würzburg 17.

5) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 11.

6) 1. c.

7) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892.

6) Zeitschr. f. Biologie 43.

9) GIACOSA, Zeitschr. f. physiol, Chem. 7; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 17.

10) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 77.

Schalenhaut und Schalen.

stoffe des Eiweisses

Farbstoffe der Elerachalen

Die in den Eierstöcken des Flussbarsches zwischen den unreifen Eiern vorkommende Perkaglobu-Flüssigkeit enthält eine eigentümliche, von C. MÖRNER<sup>1</sup>) Perkaglobulin genannte Eiweisssubstanz. Sie verhält sich wesentlich wie ein Globulin, hat aber einen stark adstringierenden Geschmack und die anffallende Eigenschaft, gewisse Glykoproteide, wie Ovomukoid und Ovarialmukoide, und Polysaccharide, wie Glykogen, Traganthschleim und Stärkekleister zu fällen und von ihnen gefällt zu werden.

In fossilen Eiern (von Aptenodytes, Pelecanus und Haliaeus) in alten Guanolagern hat man eine gelbweisse, seideglänzende, blättrige, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol und Äther unlösliche Verbindung, das Guanovulit, (NH4)2SO4 + 2K2SO4 + 3KHSO4 + 4H2O,

Diejenigen Eier, welche ausserhalb des mütterlichen Organismus sich entwickeln, müssen alle Elemente des jungen Tieres enthalten. Man findet in der Tat auch im Dotter und Eiweiss in reichlicher Menge Eiweisskörper verschiedener Art und besonders reichlich im Dotter phosphorhaltiges Eiweiss. Man findet ferner im Dotter auch das Lezithin, welches in den sich entwickelnden Zellen regelmässig vorzukommen scheint. Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft, und die Kohlehydrate sind also, wie es scheint, nur durch die sehr kleine Zuckermenge des Eies und die Glykoproteide repräsentiert. Dagegen ist das Ei sehr reich an Fett, welches zweifelsohne für den Embryo von grosser Bedeutung als Nahrungs- und Respirationsmittel sein dürfte. Das Cholesterin und das Lutein dürften wohl dagegen kaum eine direkte Bedeutung für die Material für Entwickelung des Embryos haben. Auch hinsichtlich der Mineralstoffe scheint wickelung das Ei die Bedingungen für die Entwickelung des jungen Tieres zu enthalten. Der Mangel an Phosphorsäure wird durch den reichlichen Gehalt an phosphorhaltiger, organischer Substanz ersetzt, und das eisenhaltige Nukleoalbumin, aus welchem das Hämatogen (vergl. S. 504) entsteht, ist zweifelsohne, wie BUNGE annimmt, von grosser Bedeutung für die Entstehung des eisenhaltigen Hämoglobins. Auch die für die Entwickelung der Federn nötige Kieselsäure findet sich in dem Ei.

Während der Bebrütung verliert das Ei an Gewicht, hauptsächlich durch Verlust von Wasser. Auch die Menge der festen Stoffe, besonders des Fettes und des Eiweisses nimmt ab, und das Ei gibt nicht nur Kohlensäure, sondern auch, wie Liebermann<sup>2</sup>) gezeigt hat, Stickstoff oder eine stickstoffhaltige Sub-rungen des stanz ab. Dieser Verlust wird jedoch durch Aufnahme von Sauerstoff kom-rend der Bebrütung. pensiert, und es findet also während der Bebrütung ein respiratorischer Gasaustausch statt.

Wie BOHR und HASSELBALCH durch genaue Untersuchungen zeigten, ist indessen die Kohlensäureabgabe in den ersten Tagen der Bebrütung sehr klein; vom vierten Tage ab steigt aber die Kohlensäureproduktion allmählich und nach dem neunten Tage nimmt sie in derselben Proportion wie das Gewicht des Fötus zu. Pro 1 Stunde und 1 kg Gewicht berechnet, hat sie von diesem Tage ab etwa dieselbe Grösse wie beim erwachsenen Huhn. HASSELBALCH ") hat ferner

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 43.

<sup>3)</sup> BOHR U. HASSELBALCH, MALYS Jahresber. 29; HASSELBALCH, Skand. Arch. f. Physiol, 13.

gezeigt, dass das befruchtete Hühnerei in den ersten fünf bis sechs Brütstunden nicht nur Stickstoff, sondern auch etwas Sauerstoff abgibt, und dass es hierbei um eine mit der Zellteilung parallel gehende Sauerstoffproduktion sich handelt. Ob diese, an das Leben der Zellen gebundene Sauerstofferzeugung ein fermentativer oder ein sogenannter vitaler Vorgang sei, steht noch dahin.

Bebrütung des Eies. Die Menge der Trockensubstanz in dem Ei nimmt, wie aus dem oben Gesagten folgt, während der Bebrütung stetig ab, gleichzeitig nimmt aber im Embryo der Gehalt an Mineralstoffen, Eiweiss und Fett stetig zu. Die Zunahme der Fettmenge im Embryo rührt nach Liebermann wenigstens zum grossen Teil von einer Aufnahme von Nahrungsdotter in die Bauchhöhle her. Das Gewicht der Schalen wie der Gehalt derselben an Kalksalzen kann während der Bebrütung unverändert bleiben. Dotter und Eiweiss zusammen enthalten auch eine für die Entwickelung genügende Menge Kalk.

Sehr ausführliche und sorgfältige, chemische Untersuchungen über die Entwickelung des Hühnerembryos sind von Liebermann ausgeführt worden. Aus den Untersuchungen mag folgendes hier angeführt werden. In der ersten Zeit der Entwickelung entstehen sehr wasserreiche Gewebe; mit fortschreitender Entwickelung nimmt aber der Wassergehalt ab. Die absolute Menge der wasserlöslichen Stoffe nimmt mit der Entwickelung zu, während ihre relative Menge, den übrigen festen Stoffen gegenüber, unaufhörlich abnimmt. Die Menge der in Alkohol löslichen Stoffe nimmt rasch zu. Eine besondere bedeutende Vermehrung erfährt das Fett, dessen Menge am vierzehnten Tage nicht mehr sehr gross ist, dann aber sehr bedeutend wird. Die Menge der in Wasser löslichen Eiweissstoffe und Albuminoide wächst stetig und regelmässig in der Weise, daß ihre absolute Menge zunimmt, während ihre relative Menge fast unverändert bleibt. Beim Hühnerembryo fand LIEBERMANN kein Glutin. Bis zum zehnten Tage enthält der Embryo überhaupt keine leimgebende Substanz, vom vierzehnten Tage ab enthält er aber einen Stoff, welcher beim Sieden mit Wasser eine chondrinähnliche Substanz gibt. Ein muzinähnlicher Stoff kommt bei etwa sechs Tage alten Embryonen vor, verschwindet dann aber. Der Hämoglobingehalt zeigt im Verhältnis zu dem Körpergewichte ein stetiges Ansteigen. das Verhältnis Hämoglobin: Körpergewicht am elften Tage = 1:728 war. fand LIEBERMANN am 21. Tage ein Verhältnis = 1:421.

Entwickelung des Hühnerembryos.

Mittelst der Berthelotschen thermochemischen Methode hat Tangl an Sperlings- und Hühnereiern die am Anfange und Ende der Entwickelung des Embryos vorhandene chemische Energie bestimmt. Die Differenz wird als Entwickelungsarbeit bezeichnet. Die zur Entwickelung von je 1 g reifen oder nahezu reifen Hühnerembryos (Plymoutheier) erforderliche chemische Energie fand er gleich 658 Kal. Diese Energie stammt hauptsächlich von dem Fette her. Von der gesamten verwerteten chemischen Energie wurden <sup>2</sup>/s zum Aufbau des Embryos verwendet und <sup>1</sup>/s als Entwickelungsarbeit in andere Energiearten umgewandelt. Nach späteren Untersuchungen von Вонк und Hasselbalch <sup>1</sup>) wird

Entwickelungsarbeit.

<sup>1)</sup> TANGL, PFLÜGERS Arch. 93; BOHR u. HASSELBALCH, Skand. Arch. f. Physiol. 14.

indessen von der umgesetzten chemischen Energie nichts zum Aufbau des Embryos verwendet, indem sie nämlich in ihrer Gesamtheit das Ei als Wärme

Bei ihren Untersuchungen über die Entwickelung des Forelleneies haben TANGL und FARKAS 1) gefunden, dass der Gewichtsverlust je eines Eies, bei einem mittleren Anfangsgewichte von 88 mgm, während der 42 Tage dauernden Bebrütung 4,9 mgm, davon 4,11 mgm Wasser und 0,792 mgm Trocken-Entwi substanz mit 0,367 mgm C betrug. Die Eier verlierten keinen Stickstoff und kein Fett. Der Fettgehalt nahm eher ein wenig zu und zwar, wie die Verfasser annehmen, auf Kosten des Eiweisses. Die während der Entwickelung verbrauchte chemische Energie betrug 6,68 gm-Kalorien.

Das Gewebe der Plazenta ist noch nicht Gegenstand einer eingehenden chemischen Untersuchung gewesen. Es enthält ein Proteid, welches bei 60—65° C gerinnt (BOTTAZZI u. DELFINO), ferner Glykogen und sowohl proteolytisches wie diastatisches Enzym (ASCOLI, RAINERI, BERGELL und LIEPMANN<sup>2</sup>). In den Rändern der Plazenta der Hündin und der Katze hat man teils einen kristallisierenden, orangefarbenen Farbstoff (Bilirubin) und teils

ein grünes, amorphes Pigment, dessen Beziehung zum Biliverdin nicht klar ist, gefunden<sup>3</sup>).

Aus den Plazentarkotyledonen bei Wiederkäuern kann bekanntlich durch Druck eine weisse oder schwach rosafarbige, rahmähnliche Flüssigkeit, die *Uterinmilch*, ausgepresst werden. Sie reagiert alkalisch, wird aber leicht sauer. Das spez. Gewicht ist 1,033—1,040. Als Formelemente enthält sie Fettkügelchen, kleine Körnchen und Epithelzellen. In der Uterinmilch hat man 81,2-120,9 p. m. feste Stoffe, 61,2-105,6 p. m. Eiweiss, gegen 10 p. m. Fett und 3,7-8,2 p. m. Asche gefunden.

Uter

Die in den sog. Traubenmolen (Mola racemosa) vorkommende Flüssigkeit hat ein niedriges spez. Gewicht, 1,009—1,012. Der Gehalt an festen Stoffen ist 19,4—26,3 p. m. mit 9—10 p. m. Proteinstoffen und 6—7 p. m. Asche.

Traul

Die Amniosflüssigkeit ist beim Menschen dünnflüssig, weisslich oder blassgelb; bisweilen ist sie etwas mehr gelbbraun, trübe. Sie setzt weisse Flöckchen ab. Die Formbestandteile sind Schleimkörperchen, Epithelzellen, Fett- füssig tröpfchen und Lanugohaare. Der Geruch ist fade, die Reaktion neutral oder schwach alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002-1,028.

Die Amniosflüssigkeit enthält die gewöhnlichen Transsudatbestandteile. Ihr Gehalt an festen Stoffen beträgt bei der Geburt kaum 20 p. m. In den früheren Perioden der Schwangerschaft soll die Flüssigkeit reicher an festen Stoffen, besonders Eiweiss, sein. Unter den Eiweisskörpern hat Weyl eine, dem Vitellin ähnliche Substanz und mit grosser Wahrscheinlichkeit auch Serumalbumin nebst wenig Muzin gefunden. Enzyme verschiedener Art (Pepsin, Diastase, Thrombin, Lipase) kommen nach Bondi vor. Zucker ist regelmässig in der Amniosflüssigkeit von Kühen, nicht aber in der von Menschen gefunden In dem Fruchtwasser von Rind, Schwein und Ziege haben GÜRBER und Grünbaum auch Lävulose gefunden. Die menschliche Amniosflüssigkeit enthält auch etwas Harnstoff, Harnsäure und Allantoin. Die Menge dieser

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 104.

<sup>2)</sup> BOTTAZZI u. DELFINO, Zentralbl. f. Physiol. 18, S. 114; ASCOLI, ebenda 16; RAINERI, Biochem. Zentralbl. 4, S. 428; BERGELL u. LIEPMANN, Münch. med. Wochenschrift 1905.

<sup>3)</sup> Vergl. ETTI, MALYS Jahresber. 2, S. 287 u. PREYER, Die Blutkristalle, Jena 1871, 8. 189.

Hydramnion. Stoffe kann bei Hydramnion vermehrt sein (Prochownick, Harnack), was auf einer vermehrten Nieren- resp. Hautsekretion des Fötus beruht. Kreatin und milchsaure Salze sollen zweifelhafte Bestandteile der Amniosflüssigkeit sein. Die Menge des Harnstoffes in der Amniosflüssigkeit war in Prochownicks Analysen 0,16 p. m. In der Flüssigkeit bei Hydramnion fanden Prochownick und Harnach bezw. 0,34 und 0,48 p. m. Harnstoff. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen. Die Menge der Chloride (NaCl) beträgt 5,7—6,6 p. m. Die molekulare Konzentration des Fruchtwassers soll nach Zangemeister und Meissl1) etwas geringer als die des Blutes sein, was nach ihnen durch Verdünnung mit fötalem Harn verursacht ist.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>) WEYL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876; BONDI, Zentralbl. f. Gynäkol. 1903; PROCHOWNICK, Arch. f. Gynäkol. 11, auch MALYS Jahresber. 7, S. 155, HARNACK, Berlin. klin. Wochenschr. 1888; ZANGEMEISTER u. MEISSL, Münch. med. Wochenschr. 1903; GÜRBER u. GRÜNBAUM, ebenda 1904.

## Vierzehntes Kapitel.

## Die Milch.

Die chemischen Bestandteile der Milchdrüsen sind wenig studiert. Zellen sind reich an Eiweiss und Nukleoproteiden. Unter den letzteren gibt es eines, welches beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure Pentose und Guanin, aber keine andere Purinbase gibt. Dieses, von Odenius untersuchte Proteid enthält als Mittel 17,28 p. c. N, 0,89 p. c. S und 0,277 p. c. P. Ausser diesem Proteide gibt es mindestens noch eines, denn es haben MANDEL und LEVENE und LOEBISCH 1) aus der Milchdrüse eine Nukleinsäure isoliert, welche wie die Thymonukleinsäuren, sowohl Adenin wie Guanin, Thymin und Zytosin lieferte. Diese Säure gab ebenfalls Pentosereaktionen und lieferte reichliche Mengen Lävulinsäure. Ausser dieser Nukleinsäure haben MANDEL und LEVENE 2) aus der Drüse eine Glukothionsäure mit 2,65 p. c. S und 4,38 p. c. N isoliert. Ob die nun genannten Substanzen in irgend einer Beziehung zu dem von Bert gefundenen Drüsenbestandteil stehen, welcher beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Substanz gibt, lässt sich noch nicht sagen. ähnlicher Stoff ist übrigens auch von THIERFELDER beobachtet worden. könnte vermuten, dass diese Stoffe Vorstufen des Milchzuckers seien; für eine solche Annahme gibt es aber keine Anhaltspunkte, und die neueren Untersuchungen sprechen vielmehr dafür, dass der Milchzucker durch eine Umwandlung des Blutzuckers in der Drüse entsteht. Fett scheint, wenigstens in der absondernden Drüse, ein nie fehlender Bestandteil der Zellen zu sein und dieses Fett kann als grössere oder kleinere Kügelchen von dem Aussehen der Milchkügelchen in dem Protaplasma beobachtet werden. Die Extraktivstoffe der Milchdrüse sind wenig erforscht, es kommen unter ihnen aber nicht unbedeutende Mengen von Purinbasen vor. Die Milchdrüse enthält auch proteolytisches Engym. welches nach Hildebrandt<sup>8</sup>) in der tätigen Drüse in viel grösserer Menge als in der ruhenden vorkommt.

Bestandteile der Milchdrüsen.

Bestandteile.

<sup>1)</sup> ODENIUS, MALYS Jahresber. 80; MANDEL u. LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; LORBISCH, HOFMEISTERS Beiträge 8.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

<sup>8)</sup> BERT, Compt. rend. 98; THIERFELDER, PFLÜGERS Arch. 84 u. MALYS Jahresber. 18 HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge 5.

Da die Milch des Menschen und der Tiere im wesentlichen von derselben Beschaffenheit ist, scheint es am besten zu sein, zuerst die am gründlichsten untersuchte Milch, die Kuhmilch, und dann erst die wesentlichsten Eigenschaften der übrigen, wichtigeren Milchsorten zu besprechen 1).

#### Die Kuhmilch.

Die Kuhmilch stellt wie alle Milch eine Emulsion dar, welche sehr fein verteiltes Fett in einer hauptsächlich Eiweissstoffe, Milchzucker und Salze enthaltenden Flüssigkeit suspendiert enthält. Die Milch ist undurchsichtig, weiss, weisslich gelb oder in dünneren Schichten etwas bläulich weiss, von schwachem, Allgemeine fadem Geruch und mildem, schwach süsslichem Geschmack. Das spez. Gewicht bei  $\pm$  15° C ist 1,028 bis 1,0345. Der Gefrierpunkt ist 0,54-0,59°, als Mittel 0,563, und die mol. Konzentration 0,298.

Die Reaktion der ganz frischen Milch ist regelmässig gegen Lackmus am-Die Stärke des sauren, resp. des alkalischen Anteiles dieser amphoteren Reaktion ist von verschiedenen Forschern, wie THÖRNER, SEBELIEN und COURANT 2) bestimmt worden. Die Zahlen fallen bei Anwendung verschiedener Indikatoren etwas verschieden aus, und ausserdem sind sie für die Milch verschiedener Tiere wie auch zu verschiedenen Zeiten während der Laktationsperiode etwas schwankend. Auch die erste und letzte Portion derselben Melkung haben eine etwas verschiedene

Courant hat den alkalischen Anteil mit  $\frac{N}{10}$  Schwefelsäure unter

Reaktion Kuhmilch.

Eigen-schaften

Anwendung von blauem Lackmoid und den sauren mit  $\frac{N}{10}$  Natronlauge unter

Anwendung von Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Er fand, als Mittel für die erste und letzte Portion der Melkung bei 20 Kühen, dass 100 ccm Milch für blaues Lackmoid ebenso alkalisch wie 41 ccm N Lauge und für Phenol-

phthalein ebenso sauer wie 19,5 ccm  $\frac{N}{10}$  Schwefelsäure reagieren. Die wirkliche Reaktion der Kuhmilch, wie sie nach der elektrometrischen Bestimmung sich ergibt, ist dagegen nach Foà 3) wie die Reaktion der tierischen Säfte und Gewebe im allgemeinen fast ganz neutral.

An der Luft verändert sich die Milch nach und nach und ihre Reaktion wird mehr sauer, indem nämlich durch die Einwirkung von Mikroorganismen der Milchzucker allmählich in Milchsäure übergeführt wird.

<sup>1)</sup> Eine sehr reichhaltige Zusammenstellung der Literatur über Milch findet man bei RAUDNITZ, "Die Bestandteile der Milch" in Ergebnisse der Physiol., Bd. 2, Abt. 1. Die Literatur der letzten Jahren findet man in den Sammelreseraten von RAUDNITZ in Monatsschrift f. Kinderheilkunde.

<sup>2)</sup> THÖRNER, MALYS Jahresber. 22; SEBELIEN, ebenda; COURANT, PFLÜGERS Arch. 50.

<sup>3)</sup> Compt. rend. soc biolog. (58) 59, S. 51.

Ganz frische, amphoter reagierende Milch gerinnt beim Sieden nicht, sondern liefert höchstens eine aus geronnenem Kasein und Kalksalzen bestehende Haut, welche nach dem Entfernen rasch sich erneuert. Selbst nach dem Durchleiten eines Kohlensäurestromes durch die frische Milch gerinnt diese beim Sieden nicht, In dem Masse, wie die spontane Säurebildung vorschreitet, ändert sich indessen dieses Verhalten und es kommt bald zu einem ersten Stadium, in welchem die Milch nach vorausgegangener Kohlensäurebehandlung beim Sieden gerinnt. einem zweiten Stadium gerinnt sie beim Sieden allein, dann gerinnt sie durch beim Siede Kohlensäure allein ohne Sieden und endlich, wenn eine genügende Menge Säure sich gebildet hat, gerinnt sie bei Zimmertemperatur spontan zu einer festen Masse. Es kann dabei, besonders in der Wärme, das Kaseingerinnsel sich zusammenziehen und eine gebliche oder gelblich-grüne, saure Flüssigkeit (saure Molken) sich ausscheiden.

Die Milch kann verschiedenen Gärungen unterliegen. In erster Linie steht die Milchsäuregärung, die durch den HUPPEschen Milchsäurebazillus und andere Arten zustande kommt. Bei der spontanen Säuerung der Milch ist im allgemeinen eine Milchsäurebildung das Wesentlichste; hierbei kann aber auch eine Bildung von Bernsteinsäure stattfinden, und bei gewissen bakteritischen Zersetzungen der Milch soll angeblich Bernsteinsäure aber keine Milchsäure gebildet werden. Das Material, aus dem diese Säuren entstehen, ist der Milchzucker und die Milchphosphorfleischsäure. Ausser Milchsäuren, sowohl der optisch inaktiven wie der rechts- oder linksdrehenden Säure, und Bernsteinsäure können bei der bakteritischen Zersetzung der Milch auch flüchtige Säuren wie Essigsäure, Buttersäure u. a. entstehen.

Saure Garung.

Die Milch unterliegt bisweilen einer besonderen, eigentümlichen Art von Gerinnung, indem sie in eine dicke, zähe, schleimige Masse (dicke Milch) umgewandelt wird. Diese Umwandlung rührt von einer eigentümlichen Umsetzung des Milchzuckers her, bei welcher dieser eine schleimige Umwandlung erfährt. Diese Umwandlung rührt von besonderen Mikroorganismen her.

Wird die Milch durch Erhitzen sterilisiert und der Zutritt der Mikroorganismen dann verhindert, so kann die saure Gärung gänzlich ausbleiben. Ebenso kann das Sauerwerden wenigstens einige Zeit von mehreren Antisepticis, wie Salizylsäure, Thymol, Borsäure und anderen Stoffen verhindert werden.

Wird frisch gemolkene, amphoter reagierende Milch mit Lab versetzt, so Gerinnun gerinnt sie, besonders bei Körpertemperatur, rasch zu einer festen Masse (Käse), durch Lai aus welcher allmählich eine gelbliche Flüssigkeit (süsse Molken) ausgepresst wird. Diese Gerinnung der Milch geschieht ohne Änderung der Reaktion und hat folglich mit der Säuregerinnung nichts zu tun.

In der Kuhmilch findet man zwar als Formbestandteile spärliche Kolostrumkörperchen (vergl. das Kolostrum) und einzelne blasse, kernhaltige Zellen. Die Zahl dieser Formbestandteile ist indessen verschwindend klein gegenüber der ungeheuren Menge des wesentlichsten Formbestandteiles, der Milchkügelchen.

Die Milchkügelchen. Diese bestehen aus äusserst kleinen Fetttröpfchen, deren Anzahl nach Woll 1,06—5,75 Millionen in 1 cmm betragen soll, und deren Diameter nach ihm 0,0024—0,0046 mm und als Mittel für Tiere ver- kügeleben schiedener Rassen 0,0037 mm beträgt. Dass die Milchkügelchen Fett enthalten, ist unzweifelhaft, und man betrachtet es als feststehend, dass sämtliches Milch-

<sup>1)</sup> F. W. Woll, On the Conditions influencing the number and size of fat globules in cows milk. Wisconsin experiment station, agric. science, 6, 1892.

fett in ihnen sich vorfindet. Eine andere, streitige Frage ist dagegen die, ob die Milchkügelchen ausschliesslich aus Fett bestehen oder daneben auch Eiweiss enthalten.

Nach einer Beobachtung Aschersons<sup>1</sup>) sollen Fetttröpfchen in einer alkalischen Eiweisslösung mit einer feinen Eiweisshülle, einer sogen. Haptogenmembran, sich überziehen. Da nun die Milch beim Schütteln mit Äther nicht oder, bei einem grossen Überschuss von Äther, nur sehr langsam ihr Fett an den Äther abgibt, während dies nach vorherigem Zusatz von Säuren oder Alkalien, welche das Eiweiss lösen, leicht geschieht, war man früher der Ansicht, dass die Fettkügelchen der Milch von einer Eiweisshülle umschlossen sein sollten. Da aber das Fett unter Umständen, bei welchen kein eiweisslösendes Mittel zugesetzt worden ist, wie z. B. wenn die Milch nach Zusatz von sehr wenig Essigsäure mit Kohlensäure gefällt oder wenn sie durch Labzusatz koaguliert wird, sehr leicht aus der Milch mit Äther extrahiert werden kann, hat man später die Annahme von einer besonderen Eiweissmembran der Fettkügelchen in der Milch fast allgemein fallen lassen. Im Anschlusse an die Beobachtungen QUINCKES 2) über das Verhalten der Fettkügelchen in einer mit Gummi bereiteten Emulsion, nimmt man heuzutage recht allgemein an, dass in der Milch jedes Fettkügelchen durch Molekularattraktion von einer Schicht Kaseinlösung umgeben sei, welche das Zusammenfliessen der Kügelchen verhindere. Alles, was die physikalische Beschaffenheit des Kaseins in der Milch verändert oder die Ausfällung desselben bewirkt, muss folglich die Lösung des Fettes durch den Äther ermöglichen, und in dieser Weise soll ein Zusatz von Alkalien, Säuren und Lab wirken.

then eine Eiweisshülle?

Haben die

filchkügel

Diesen Anschauungen gegenüber hat indessen V. Storch gezeigt, dass die Milchkügelchen wahrscheinlich mit einer Membran von einer besonderen schleimigen Substanz umgeben sind. Diese Substanz ist sehr schwer löslich, enthält 14,2 bis 14,79 p. c. Stickstoff und gibt beim Sieden mit Salzsäure Zucker oder jedenfalls einen reduzierenden Stoff. Sie ist also weder Kasein noch Laktalbumin, wogegen sie allem Anscheine nach mit der von Radenhausen und Danilewsky nachgewiesenen sogen. "Stromsubstanz" identisch ist. Dass diese Substanz wie eine Membran die Fettkügelchen umhüllt, konnte Storch durch Färbung derselben mit gewissen Farbstoffen wahrscheinlich machen. In neuerer Zeit hat Völtz weitere Beweise für die Ansicht geliefert, dass die Milchkügelchen wahrscheinlich eine Hülle besitzen, die indessen nach ihm ein sehr labiles Gebilde von schwankender Zusammensetzung sein soll, während auf der anderen Seite Droop-Richmond und Bonnema<sup>3</sup>) mehrere Gründe gegen die Storchsche Ansicht geltend gemacht haben. Wenn aber die Beobachtung von Storch, dass

Membran der Milchkügelchen.

<sup>1)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 19.

<sup>3)</sup> V. Storch, vergl. Malys Jahresber. 27; Radenhausen u. Danilewski, Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung, Bremen 1880, Hft. 9; Völtz, Pflügers Arch. 102; Droof Richmond, vergl. Chem. Zentralbl. 1904, 2, S. 356; Bonnema, ebenda S. 1243.

die gereinigten Fettkügelchen eine besondere, von den gelösten Eiweissstoffen der Milch wesentlich verschiedene Proteinsubstanz enthalten, wirklich richtig ist, gewinnt die Annahme eines besonderen Stoffes als Hülle oder Stroma der Fettkügelchen sehr an Wahrscheinlichkeit.

Das Milchfett, wie es unter dem Namen Butter erhalten wird, besteht hauptsächlich aus Olein und Palmitin. Daneben enthält es auch als Triglyzeride Myristinsäure, Stearinsäure, kleine Mengen von Laurinsäure, Arachinsäure und Dioxystearinsäure und ausserdem Buttersäure und Kapronsäure, nebst Spuren von Kapryl- und Kaprinsäure. Hierbei hat man jedoch nicht das Vorkommen von Triglyzeriden der flüchtigen Fettsäuren, sondern vielmehr gemischte Triglyzeride von flüchtigen und nicht flüchtigen Säuren anzunehmen (RIEGEL). Das Milchfett enthält auch ein wenig Lezithin und Cholesterin und einen gelben Farbstoff. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren in der Butter beträgt nach Duclaux gegen 70 p. m., darunter 37 bis 51 p. m. Buttersäure und 30-33 p. m. Kapronsäure. Das nicht flüchtige Fett besteht meistens zu 3/10 bis 4/10 aus Olein und im übrigen hauptsächlich aus Palmitin. Die Zusammensetzung der Butter ist jedoch nicht konstant, sondern unter verschiedenen Verhältnissen eine etwas wechselnde<sup>1</sup>). Nach Lemus<sup>2</sup>) sollen die kleinen Milchkügelchen mehr Olein und weniger flüchtige Säuren als die grösseren enthalten.

Milchfet

Das Milchplasma oder diejenige Flüssigkeit, in welcher die Milchkügelchen suspendiert sind, enthält mehrere verschiedene Eiweisskörper, über deren Anzahl und Natur die Angaben allerdings etwas divergieren, unter denen aber Die Milel nur die drei folgenden, Kasein, Laktoglobubin und Laktalbumin näher studiert und gut charakterisiert sind. Die Milchflüssigkeit enthält ferner zwei Kohlehydrate, von denen jedoch nur das eine, der Milchzucker, von grösserer Bedeutung ist. Das Milchplasma enthält ferner Extraktivstoffe, Spuren von Harnstoff, Kreatin, Kreatinin, Orotsäure, Hypoxanthin (?), Lezithin, Cholesterin, Zitronensäure (SOXHLET und HENKEL)<sup>8</sup>) und endlich auch Mineralstoffe und Gase.

Kasein. Diese Proteinsubstanz, welche bisher mit Sicherheit nur in der Milch nachgewiesen ist, gehört der Nukleoalbumingruppe an und unterscheidet sich von den Albuminaten vor allem durch ihren Phosphorgehalt und durch ihr Verhalten zu dem Labenzyme. Das Kasein der Kuhmilch hat folgende Zu-Zusamme sammensetzung C 53,0, H 7,0, N 15,7, S 0,8, P 0,85 und O 22,65 p. c. spez. Drehung desselben ist nach HOPPE-SEYLER etwas schwankend; in neutraler Lösung soll (a)  $D = -80^{\circ}$  sein; in schwach alkalischer Lösung ist die

<sup>1)</sup> RIEGEL, MALYS Jahresber. 84; DUCLAUX, Compt. rend. 104. Abweichende Angaben über die Zusammensetzung des Milchfettes findet man bei KOEFOED, Bull. de l'Acad. Roy. Danoise 1891 und Wanklyn, Malys Jahresber. 21, S. 143; Browne, Chem. Zentralbl. 1899, II, S. 883.

<sup>2)</sup> Vergl. MALYs Jahresber. 84.

<sup>3)</sup> Zit. nach F. SÖLDNER, Die Salze d. Milch, Landw. Versuchsst, 35.

Drehung stärker, nach Long  $^1$ ) — 97,8 à 111,8 $^0$  in einer Lösung von  $\frac{N}{10} - \frac{N}{5}$ Na OH. Inwieweit das Kasein der verschiedenen Milchsorten identisch sei, bezw. inwieweit es mehrere verschiedene Kaseine gebe, steht noch dahin.

Das Kasein stellt trocken ein staubfeines, weisses Pulver dar, welches in reinem Wasser keine messbare Löslichkeit hat (LAQUEUR und SACKUR). Auch in Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze ist es nur sehr wenig löslich. Von einer 1 prozentigen Lösung von Fluornatrium, Ammonium- oder Kaliumoxalat wird es dagegen nach ARTHUS ziemlich leicht gelöst. Es ist eine mindestens vierbasische Säure, deren Aquivalentgewicht nach Laqueur und Sackur? 1135 und Molekulargewicht das vier- oder sechsfache davon ist. Die Salze sind hydrolytisch gespalten. Es löst sich leicht in Wasser mit Hilfe von Alkalien oder alkalischen Erden, auch Kalziumkarbonat, aus welchem es die Kohlensäure austreibt. Löst man das Kasein in Kalkwasser und setzt dann dieser Lösung vorsichtig stark verdünnte Phosphorsäure bis zu neutraler Reaktion zu, so kann das Kasein anscheinend in Lösung bleiben, ist jedoch wahrscheinlich wohl nur stark gequollen wie in der Milch, und gleichzeitig enthält die Flüssigkeit reichliche Mengen Kalziumphosphat, ohne dass irgend eine Fällung oder irgend welche suspendierten Partikelchen in ihr zu sehen sind. Die kalkhaltigen Kaseinlösungen sind opalisierend und nehmen beim Erwärmen das Aussehen der fettarmen Milch an (was übrigens von den Salzen des Kaseins mit alkalischen Erden überhaupt gilt). Es ist deshalb auch kaum zu bezweifeln, dass die weisse Farbe der Milch zum Teil auch von Kasein und Kalziumphosphat herrührt. Söldner hat zwei Kalziumverbindungen des Kaseins mit bezw. 1,55 und 2,36 p. c. CaO dargestellt. Diese Verbindungen werden von Courant3) als Di-, resp. Trikalziumkasein bezeichnet.

Kasein-

Eigen-

schaften

Verhalten des Kaseins.

Nach LAQUEUR<sup>4</sup>), welcher Messungen der elektrischen Leitfähigkeit und der inneren Reibung der Kaseinlösungen ausgeführt hat, stellen indessen alle Kaseinsalzlösungen ein Gemisch von Kaseinionen (mit verschiedenem elektrolytisch abspaltbarem H-gehalt) und ungespaltenem (durch Hydrolyse entstandenem) Kasein dar. Bei allmählichem Laugenzusatz zu Kasein fand er keine scharf ausgezeichneten Punkte und schlägt deshalb vor, die Bezeichnungen Mono-, Di- und Tri-Kaseine fallen zu lassen.

Kaseinlösungen gerinnen beim Sieden nicht, die Kaseinkalklösungen überziehen sich aber dabei wie die Milch mit einer Haut. Von sehr wenig Säure werden sie gefällt, aber gleichzeitig anwesende Neutralsalze wirken der Aus-

HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem. Analyse, 6, Aufl., 8, 259.
 LONG, JOHFB. Amer. Chem. Soc. 27,

<sup>2)</sup> LAQUEUR u. SACRUR, HOFMEISTERS Beiträge 3; M. ARTHUS, Thèses presentées à la faculté des sciences de Paris, 1. thèse Paris (PAUL DUPONT) 1893.

<sup>3)</sup> SÖLDNER, Die Salze der Milch etc.; COURANT 1. c. Über die Salze des Kaseins liegen Untersuchungen von SÖLDNUR, MALYS Jahresber. 25 und von F. RÖHMANN, Berlin, klin. Wochenschr, 1895 vor. Vergl, auch RAUDNITZ, Ergebnisse d. Physiol, 2, Abt. 1.

<sup>4)</sup> HOFMEISTERS Beitrage 7.

fällung entgegen. Eine salzhaltige Kaseinlösung oder gewöhnliche Milch erfordert deshalb auch zur Fällung mehr Säure als eine salzfreie Kaseinlösung derselben Konzentration. Das gefällte Kasein löst sich sehr leicht wieder in einem kleinen Überschuss von Salzsäure, weniger leicht in überschüssiger Essigsäure. Verbindungen zwischen Kasein und Säure, unter denen besonders die Verbin- Kasei dungen mit Milchsäure genauer (von LAXA1) studiert worden sind, werden wie andere Eiweiss-Säureverbindungen durch Neutralsalze gefällt. Von Mineralsäuren im Überschuss werden die obengenannten sauren Lösungen ebenfalls gefällt. Von kalkhaltigem Kochsalz oder Magnesiumsulfat in Substanz wird das Kasein mit unveränderten Eigenschaften aus der neutralen Kaseinlösung oder aus der Metallsalze, wie Alaun, Zink- oder Kupfersulfat, fällen eine Milch gefällt. neutrale Kaseinlösung vollständig.

Beim Trocknen auf 100° C wird das Kasein nach LAQUEUR und SACKUR zersetzt und in zwei Körper gespalten. Der eine, von ihnen Kaseid genannt, ist in verdünnten Alkalien unlöslich, der andere, das Isokasein, ist darin der Kast löslich. Das Isokasein ist eine etwas stärkere Säure, hat andere Fällungsgrenzen und ein etwas geringeres Äquivalentgewicht als das Kasein.

Dasjenige, was das Kasein am meisten charakterisiert, ist seine Eigenschaft bei Gegenwart von einer hinreichend grossen Menge Kalksalz mit Lab zu ge-In kalksalzfreier Lösung gerinnt das Kasein nicht mit Lab; aber es wird hierbei derart verändert, dass die Lösung nunmehr (selbst wenn das zugesetzte Enzym durch Erhitzen zerstört wird) bei Zusatz von einer Menge Kalksalz, welche in der mit Lab nicht behandelten Kaseinlösung keine Fällung erzeugt, eine geronnene Masse von den Eigenschaften des Käses gibt. wirkung des Labenzymes, des Chymosins, auf das Kasein findet also auch bei Abwesenheit von Kalksalzen statt. Die letzteren sind nur für die Gerinnung, d. h. die Ausscheidung des Käses notwendig, und der Gerinnungsprozess ist also ein zweiphasiger Vorgang. Die erste Phase ist die Umwandlung des Kaseins durch das Chymosin, die zweite ist die durch Kalksalze bewirkte sichtbare Gerinnung. Diese, zuerst vom Verfasser festgestellten Tatsachen sind später wiederholt, namentlich von ARTHUS und PAGES und in letzter Zeit von FULD, Spiro und Laqueur?) bestätigt und eingehend studiert worden.

Der bei der Gerinnung der Milch gebildete Käse enthält reichliche Mengen von Kalziumphosphat. Nach Soxhlet und Söldner sind trotzdem nur die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung, während das Kalziumphosphat bedeutungslos sein soll. Nach Courant kann das Kalziumkasein bei der Gerinnung, wenn Dikalziumphosphat in der Lösung enthalten ist,

ŀ.

<sup>1)</sup> Milchwirtsch. Zentralbl. 1905, Hft. 12.

<sup>2)</sup> HAMMARSTEN, vergl. MALYS Jahresber. 2 u. 4; ferner: Zur Kenntnis des Kaseins etc. Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877, Festschrift; Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; ARTHUS et PAGES, Arch de Physiol. (5) 2 und Mém. Soc. biol. 48; FULD, HOFMEISTERS Beiträge 2 uud Ergebnisse d. Physiol. Bd. 1, Abt. 1, wo man eine sehr gute Literaturübersicht findet. SPIRO, HOFMEISTERS Beiträge 6 u. 7, mit REICHEL ebenda 7 u. 8, LAQUEUR ebenda 7.

Gerinnung

einen Teil desselben als Trikalziumphosphat mit niederreissen, wobei in dem Labserum Monokalziumphosphat in Lösung bleibt. Eine Lösung von Kaseinkalzium gerinnt ebenfalls nicht mit Lab allein, sondern erst wenn lösliches Kalk-Chymosin salz zugesetzt wird. Milch oder Kaseinlösungen können übrigens durch Zusatz von hinreichend grossen Mengen Chlorkalzium auch ohne Lab gefällt werden. Die Wirkungsweise der löslichen Kalksalze bei der Labgerinnung ist noch nicht klar und die Ansichten hierüber divergieren noch etwas. Dasselbe gilt auch von dem chemischen Verlaufe der Labgerinnung. Wenn man mit reinen Lösungen von Kasein und möglichst reinem Lab arbeitet, findet man immer nach beendeter Gerinnung in dem Filtrate in sehr kleiner Menge einen Eiweisskörper, das Molkeneiweiss, welches andere Eigenschaften und einen niedrigeren Stickstoffgehalt, 13,2 p. c. N nach KÖSTER<sup>1</sup>), als das Kasein hat. Die Hauptmasse des Kaseins, angeblich bisweilen sogar mehr als 90 p. c. desselben, scheidet sich aber bei der Gerinnung als ein dem Kasein nahestehender Stoff, das Parakasein (oder Käse), aus. Dass hierbei eine Spaltung des Kaseins stattfindet, ist trotzdem aus mehreren Gründen nicht ohne weiteres anzunehmen. Das Parakasein<sup>2</sup>) wird von dem Labenzyme nicht weiter verändert, es wird viel leichter als eine Kaseinlösung derselben Konzentration von CaCl, gefällt, und die Fällungsgrenzen für gesättigte Ammoniumsulfatlösung, sowohl die obere wie die unterste Grenze, liegen nach LAQUEUR niedriger für das Parakasein als für das Kasein. Die innere Reibung der Parakaseinlösungen ist ferner nach ihm geringer als die der Kaseinlösungen, und zwar bis um 20 p. c.

Parakasein.

Gerinnung mit Lab.

> Bei dem Labungsvorgange kann man, wie REICHEL und SPIRO gezeigt haben, eine Abschwächung der Wirkung, also einen scheinbaren Fermentverbrauch konstatieren. Diese Abschwächung ist indessen, wie die genannten Forscher fanden, nicht durch den Labungsvorgang bedingt und ist also nicht als ein Verbrauch von Enzym aufzufassen. Sie rührt nämlich von einer nach einem konstanten Faktor stattfindenden Verteilung des Labs zwischen Käse und Molke her.

Fermentwirkung und Fermentverlust.

> Frische, unveränderte Milch gerinnt bekanntlich nicht beim Erhitzen; bei nicht zu rascher Labwirkung kann man aber ein Stadium beobachten, in welchem die Milch beim Erhitzen gerinnt (Metakaseinreaktion). Eine Lösung von Parakaseinlaktat soll nach LAXA ebenso wie eine Lösung von Kaseinlaktat mit Lab gerinnen, was LAXA dahin deutet, dass das Parakasein durch die Milchsäure wieder in Kasein umgewandelt wird. Da aber eine Fällung des Parakaseins aus der sauren Lösung vielleicht eine Pepsinwirkung ist, kann man die Umwandlung des Parakaseins in Kasein durch Milchsäure nicht als bewiesen betrachten. Da die käuflichen Labextrakte ausser dem Chymosin auch andere Enzyme enthalten können, ist die von

Labgerin-

<sup>1)</sup> Vergl. MALYS Jahresber. 11, S. 14.

<sup>2)</sup> Man hat vorgeschlagen, das gewöhnliche Kasein als Kaseinogen und den Käse als Kasein zu bezeichnen. Wenn auch ein solcher Vorschlag theoretisch berechtigt ist, so dürfte er jedoch in der Praxis zu einer sehr bedauerlichen Verwirrung führen. Aus diesem Grunde hat Verf, sich ihm nicht anschliessen können und er hat den Käse nach dem Vorgange von SCHULZE und Röse (Landwirtsch. Versuchset. 31) Parakasein genannt. Zusammenstellungen der Literatur über die Kaseingerinnung findet man bei E. FULD, Ergebnisse der Physiol. Bd. 1; RAUDNITZ, ebenda Bd. 2 und E. LAQUEUR, Biochem. Zentralbl. 4, S. 344.

E. PETRY 1) beobachtete Albumosebildung bei der Labgerinnung ebenfalls nicht ohne weiteres als eine Chymosinwirkung aufzufassen.

Bei der Verdaunng des Kaseins mit Pepsinchlorwasserstoffsäure entsteht nach SALKOWSKI primär eine phosphorhaltige Albumose, aus welcher dann das Pseudonuklein abgespaltet wird. Die Menge des letzteren ist, wie die Untersuchungen von Salkowski, Hahn, Moraczewski, Sebelien und Zaitschek<sup>2</sup>) gezeigt haben, eine sehr schwankende. Auch der Gehalt des so gewonnenen verdau Pseudonukleins an Phosphor schwankt sehr. Nach Salkowski ist die Menge des Kas des abgespaltenen Pseudonukleins von der Relation zwischen Kasein und Verdauungsflüssigkeit derart abhängig, dass sie mit steigenden Mengen Pepsinsalzsäure abnimmt. Bei Gegenwart von 500 Pepsinsalzsäure auf 1 g Kasein konnte SALKOWSKI eine vollständige Verdauung des Kaseins ohne irgend welchen Rückstand von Pseudonuklein erhalten.

Sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung spaltet sich ein mit anhaltender Verdauung zunehmender Teil des organisch gebundenen Phosphors als Orthophosphorsäure ab, während ein anderer Teil des Phosphors in organischer Bindung sowohl in den Albumosen wie in den echten Peptonen zurückbleibt (SALKOWSKI, BIFFI, ALEXANDER 3).

Aus den peptischen Verdauungsprodukten des Kaseins, nach Abtrennung des Pseudonukleins, hat Salkowski 4) eine phosphorreiche Säure isoliert, die von ihm als eine Paranukleins äure bezeichnet wurde. Diese, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche, linksdrehende Säure hatte folgende Zusammensetzung: C 42,51—42,96, H 6,97—7,09, N 13,25 bis 13,55 und P 4,05—4,31 p. c. Die Säure unterschied sich aber von den Nukleinsäuren unter anderem dadurch, dass sie die Biuretprobe und eine schwache Xanthoproteinsäurereaktion gab. Ihre Reinheit vorausgesetzt, ist sie wohl also nicht als eine, den Nukleinsäuren vergleichbare Säure zu betrachten.

nuklei säur

Die Darstellung des Kaseins kann in folgender Weise geschehen. Die Milch wird mit 4 Vol. Wasser verdünnt und das Gemenge mit Essigsäure zu 0,75 bis 1 p. m. versetzt. Das hierbei sich ausscheidende Kasein wird durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali, Filtration, Ausfällung mit Essigsäure und gründliches Auswaschen mit Wasser gereinigt. des Kas Die Hauptmasse des Milchfettes wird bei der ersten Filtration von dem Filtrum zurückgehalten, und die das Kasein verunreinigenden Spuren von Fett werden zuletzt durch Alkohol-Ätherbehandlung entfernt.

Laktoglobulin stellte Sebelien aus der Kuhmilch durch Sättigung derselben mit Kochsalz in Substanz (wobei das Kasein ausgefällt wird) und Sättigung des Filtrates mit Magnesiumsulfat dar. Soweit es bisher untersucht worden ist, hat es die Eigenschaften des Serumglobulins; das von Tiemann b) aus Kolostrum isolierte Globulin hatte indessen einen wesentlich niedrigeren Kohlenstoffgehalt 49,83 p. c.

Lakte

<sup>1)</sup> LAXA l. c.; PETRY, Wien. klin. Wochenschr. 1906.

<sup>2)</sup> SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; SALKOWSKI u. HAHN, PFLÜGERS Arch. 59; SALKOWSKI, ebenda 63; v. Moraczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; Sebelien, ebenda 20; ZAITSCHEK, PFLÜGERS Arch. 104.

<sup>3)</sup> SALKOWSKI l. c.; BIFFI, VIRCHOWS Arch. 152; ALEXANDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 82.

<sup>5)</sup> Ebenda 25.

ttalbumin Laktalbumin ist ebenfalls zuerst von Sebellien aus der Milch in reinem Zustande dargestellt worden. Seine Zusammensetzung ist nach Sebellizn folgende: C 52,19, H 7,18, N 15,77, S 1,73, O 23,13 p. c. Das Laktalbumin hat die Eigenschaften der Albumine und es kristallisiert nach Wichmann in ähnlicher Form wie das Serum- oder Ovalbumin. Es gerinnt je nach der Konzentration und dem Salzgehalte bei + 72 bis + 84 °C. Es steht dem Serumalbumin nahe, unterscheidet sich aber von ihm durch eine bedeutend niedrigere spez. Drehung  $(\alpha)D = -37^{\circ}$ .

Das Prinzip für die Darstellung des Laktalbumins ist dasselbe wie für die Darstellung des Serumalbumins aus dem Serum. Das Kasein und das tellung Globulin scheidet man mit MgSO4 in Substanz aus und behandelt dann das umins. Filtrat wie oben (S. 182) angegeben.

Das Vorkommen von Albumosen und Peptonen in der Milch ist nicht bewiesen. Dalere Eilere Hisestoffo. Ein solches Laborationsprodukt aus den anderen Eiweissstoffen
ein Gemenge von wenig Kasein mit verändertem Albumin und durch die chemischen Operationen entstandener Albumose<sup>2</sup>). Bezüglich des Opalisins vergl. man die Menschenmilch.

Die Milch enthält ferner, wie Siegfried 3) gefunden hat, ein der Phosphorfleischsäure verwandtes Nukleon, welches als Spaltungsprodukte Gärungsmilchsäure (statt Paramilchsäure) und eine besondere Fleischsäure, die Orylsäure (statt der Muskelfleischsäure) gibt. Die Milchphosphorfleischsäure kann als Eisenverbindung aus der von Kasein und koagulablem Eiweiss wie auch von Erdphosphaten befreiten Milch ausgefällt werden.

Die Milch enthält auch Enzyme verschiedener Art. Als solche sind zu nennen Katalase, Oxydasen, Peroxydasen und Reduktase, über deren Vorkommen in der Milch verschiedener Tiere die Angaben indessen nicht ganz einstimmig sind. Ein amylolytisches Enzym, welches Stärke in Maltose überführt, kommt besonders in der Frauenmilch vor, während es in der Kuhmilch fehlt oder nur in geringerer Menge vorhanden ist. Gärungsenzyme, welche bei Abwesenheit von Mikroorganismen die Laktose unter Bildung von Milchsäure, Alkohol und CO<sub>2</sub> zersetzen, kommen nach Stoklasa<sup>4</sup>) und seinen Mitarbeitern sowohl in Kuhmilch wie in Menschenmilch vor. Eine Lipase, welche wenigstens auf Monobutyrin wirkt, soll sowohl in der Kuhwie in der Frauenmilch vorkommen. Sowohl in den nun genannten zwei Milchsorten wie in einigen anderen fanden BABCOCK und RUSSEL ein proteolytisches, von ihnen Galaktase genanntes Enzym, welches dem Trypsin nahe steht, von ihm aber unter anderem dadurch sich unterscheidet, dass es in der Milch, selbst in den früheren Digestionsstadien, Ammoniak entwickelt. Das Vorkommen eines solchen Enzyms ist allerdings von Zaitschek und v. Szontagh geleugnet

lilchklein.

zyme.

<sup>1)</sup> SEBELIEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; WICHMANN, ebenda 27.

<sup>2)</sup> Vergl. HAMMARSTEN, MALYS Jahresber. 6, S. 13.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22.

<sup>4)</sup> Vergl. Chem. Zentralbl. 1905, 1, S. 107.

7

worden, auf der anderen Seite haben aber VANDEVELDE, DE WAELE und SUGG¹) das Vorkommen eines proteolytischen Enzymes in der Milch konstatieren können.

Orotsäure,  $C_5H_{11}N_2O_4$ .  $2H_2O$ , haben BISCARO und BELLONI <sup>8</sup>) einen von ihnen entdeckten, neuen Bestandteil der Milch genannt. Diese Säure, welche aus dem enteiweissten Molken mit basischem Bleiazetat ausgefällt werden kann, ist wenig löslich in Wasser, kristallisiert und gibt mehrere kristallisierende Salze. Die Monomethyl- und Äthylester der Säure sind ebenfalls bekannt. Mit Kalĭumpermanganat liefert die Säure Harnstoff.

Milchzucker, Laktose C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> + H<sub>2</sub>O. Dieser Zucker kann unter Aufnahme von Wasser in zwei Glukosen — Dextrose und Galaktose — sich spalten. Bei der Einwirkung von verdünnter Salpetersäure gibt er ausser anderen organischen Säuren Schleimsäure. Bei stärkerer Einwirkung von Säuren entsteht neben Ameisensäure und Häminsubstanzen Lävulinsäure. Durch Alkalieinwirkung können unter anderen Produkten Milchsäure und Pyrokatechin entstehen.

Milchzucker kommt in der Regel nur in der Milch vor, doch hat man ihn auch im Harne der Wöchnerinnen bei Milchstauung wie auch im Harne nach Einnahme grösserer Mengen dieses Zuckers gefunden.

Der Milchzucker, von dem nach Tanret 3) drei Modifikationen vorkommen, kommt gewöhnlich als farblose, rhombische Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser, welches bei langsamem Erhitzen auf  $100^{0}$  C, leichter bei  $130-140^{0}$  C entweicht, vor. Bei  $170-180^{0}$  C geht er in eine braune, amorphe Masse, Laktokaramel,  $C_{6}H_{10}O_{5}$ , über. Kocht man eine Milchzuckerlösung rasch ein, so scheidet sich wasserfreier Milchzuker aus. Der gewöhnliche Milchzucker löst sich in sechs Teilen kaltem und in 2,5 Teilen siedendem Wasser; er schmeckt nur schwach süss. In Äther oder in absolutem Alkohol löst er sich nicht. Die Lösungen sind dextrogyr. Das Drehungsvermögen, welches durch Erhitzen der Lösung auf  $100^{0}$  C konstant wird, ist:  $(\alpha)D = +52,5^{\circ}$ . Der Milchzucker verbindet sich mit Basen; die Alkaliverbindung ist unlöslich in Alkohol.

Von reiner Hefe wird Milchzucker nicht in Gärung versetzt. Mit gewissen Schizomyzeten geht er dagegen in Alkoholgärung über, und hierbei wird nach E. Fischer<sup>4</sup>) der Milchzucker erst durch ein in der Hefe vorhandenes Enzym, eine *Laktase*, in Glukose und Galaktose gespalten. Auf der Alkoholgärung des Milchzuckers gründet sich die Bereitung von Milchbranntwein, "Kumys" aus Stutenmilch und "Kefir" aus Kuhmilch. Hierbei sind indessen gauch andere Mikroorganismen beteiligt, die eine Milchsäuregärung des Zuckers bewirken.

Der Milchzucker verhält sich den Traubenzuckerreaktionen (der Mooreschen, der Trommerschen oder Rubnerschen Reaktion und der Wismutprobe) gegenüber positiv. Er reduziert auch Quecksilberoxyd in alkalischer Lösung.

BABCOCK u. RUSSEL, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk (II) 6 und MALYS Jahresber.
 ZAITSCHEK u. SZONTAGH, PFLÜGERS Arch. 104; VANDEVELDE, DE WARLE u. SUGG, HOFMRISTERS Beiträge 5.

<sup>2)</sup> Vergl. Chem. Zentralbl. 1905, 2, S. 63.

<sup>3)</sup> Bull. Soc. chim. (3) 18.

<sup>4)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27.

Nach dem Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin gibt er beim Erkalten eine gelbe, kristallisierende Fällung von Phenyllaktosazon C. Hae N.O. Von dem aktionen Rohrzucker unterscheidet er sich durch positives Verhalten zu der Mooreschen Probe, der Kupfer- und der Wismutprobe, wie auch dadurch, dass er beim Erhitzen mit entwässerter Oxalsäure auf 100° C sich nicht schwärzt. Von Traubenzucker und Maltose unterscheidet er sich durch andere Löslichkeit und Kristallform, besonders aber dadurch, dass er mit Hefe nicht vergärt und mit Salpetersäure Schleimsäure gibt.

Durch das mit essigsaurem Phenylhydrazin erhaltene, bei 200° C schmelzende Osazon, von dem 0,2 gm in 4 ccm Pyridin und 6 ccm absolutem Alkohol gelöst in 10 cm langer Schicht optisch inaktiv sind (NEUBERG)1), unterscheidet sich dieser Zucker von anderen solchen.

Zur Darstellung des Milchzuckers benutzt man die als Nebenprodukt bei der Käsebereitung erhaltenen süssen Molken. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation in der Hitze und das Filtrat verdunstet man zum Sirup. nach einiger Zeit sich ausscheidenden Kristalle kristallisiert man, nach Entrstellung färbung mit Tierkohle, aus Wasser um. Aus käuflichem Milchzucker kann man durch wiederholtes Umkristallisieren ein reines Präparat erhalten. Die quantitative Bestimmung des Milchzuckers kann teils mit dem Polaristrobometer und teils durch Titration mit Fehlings Flüssigkeit geschehen. 10 ccm der Fehlingschen Lösung entsprechen 0,0676 g Milchzucker in 0,5-1,5 prozentiger Lösung bei 6 Minuten langem Kochen (bezüglich der Reagenzlösung und der Titration auf Zucker vergl. man Kapitel 15).

RITTHAUSEN hat in der Milch ein anderes, in Wasser lösliches, nicht kristallisierendes Kohlehydrat gefunden, welches zwar direkt schwach reduzierend wirkt, nach dem Sieden mit einer Säure aber eine grössere Reduktionsfähigkeit erlangt. Von LANDWEHR wird es als tierisches Gummi, von BECHAMP<sup>2</sup>) als Dextrin betrachtet.

Die Mineralstoffe der Milch sollen im Zusammenhang mit der quantitativen Zusammensetzung abgehandelt werden.

Die Methoden zur quantitativen Analyse der Milch sind sehr zahlreich und da sie hier nicht alle abgehandelt werden können, werden hier nur die Hauptzüge einiger der zuverlässigsten und am meisten geübten Methoden angegeben.

Zur Bestimmung der festen Stoffe mischt man die genan abgewogene timmung Menge Milch mit einer ebenfalls gewogenen Menge ausgeglühten Quarzsandes, feinen Glaspulvers oder Asbests. Das Eintrocknen der Milch geschieht zuerst im Wasserbade und dann in einem Kohlensäure- oder Wasserstoffstrome bei nicht über 100° C.

Zur Bestimmung der Mineralstoffe äschert man die Milch unter Beobachtung der in den Handbüchern angegebenen Kautelen ein. Die für die Phosphorsäure erhaltenen Zahlen werden jedoch durch die Verbrennung der phosphorhaltigen Stoffe, des Kaseins und Lezithins, dabei unrichtig. Man muss deshalb nach SÖLDNER von der gesamten Phosphorsäuremenge der Kuhmilch rund 25 p. c. abziehen. Ein Gehalt der Achse an Sulfat rührt ebenfalls von dem Einäschern (Verbrennung des Eiweisses) her.

Daggon

lestimung der stoffe.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 82.

<sup>2)</sup> RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 15; LANDWEHR, Fussnote 3, S. 67; BÉCHAMP, Bull. soc. chim. (3) 6.

Zur Bestimmung des Gesamteiweisses kann man die Methode Ritt- Metho HAUSENS, die Milch mit Kupfersulfat zu fällen, nach der von J. MUNK 1) ange-hausen gebenen Modifikation verwenden. Munk fällt sämtliches Eiweiss mittelst aufgeschlemmten Kupferoxydhydrates in der Siedehitze aus und bestimmt den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL. Diese Modifikation gibt genaue Resultate.

Die alte Methode von Puls und Stenberg, nach welcher mit Alkohol gefällt wurde, ist zu umständlich und zudem nicht hinreichend zuverlässig. Eine sehr gute Methode ist dagegen die von Sebellen. Man verdünnt 3-4 g Milch mit einigen Vol. Wasser, setzt ein wenig Kochsalzlösung zu und fällt mit Gerbsäure im Überschuss. Der Niederschlag wird mit kaltem Wasser gewaschen und endlich der Gehalt desselben an Stickstoff nach KJELDAHL bestimmt. Die gefundene Stickstoffmenge mit 6,37 multipliziert (Kasein und Laktalbumin enthalten beide 15,7 p. c. Stickstoff) gibt die Gesamtmenge der Eiweissstoffe an. Diese leicht ausführbare Methode gibt sehr gute Resultate. J. Munk hat die Zuverlässigkeit derselben auch für die Analyse von Frauenmilch dargetan. In diesem Falle multipliziert man den gefundenen Eiweiss-N mit 6,34. G. Simon 2) hat ebenfalls gefunden, dass die Fällung mit Gerbsäure und ebenso mit Phosphorwolframsäure das einfachste und sicherste Verfahren ist. Methode, wie auch gegen die übrigen Methoden zur Ausfällung der Proteinstoffe, lässt sich einwenden, dass vielleicht auch andere Stoffe (Extraktivstoffe) mit niedergerissen werden (CAMERER und SÖLDNER)<sup>8</sup>). Inwieweit dies der Fall ist, bleibt aber vorläufig unentschieden.

Ein Teil des Stickstoffes in der Milch kommt als Extraktivstoffe vor, und dieser Stickstoff wird als Differenz zwischen dem Gesamtstickstoffe und dem Proteinstickstoffe berechnet. Stickst Nach den Analysen von J. MUNK entfallen von dem gesamten Stickstoff der Kuhmilch knapp der Mil 1/16 und von dem der Frauenmilch 1/11 auf den Extraktivstickstoff. CAMERER und SÖLDNER bestimmten in dem Filtrate von dem Eiweissgerbsäureniederschlage teils den Stickstoff nach KJELDAHL und teils nach HÜFNER (mit Bromlauge). In dieser Weise fanden sie in 100 gm Kuhmilch 18 mgm Stickstoff nach HUFNER (Harnstoff etc.).

Zur getrennten Bestimmung des Kaseins und Albumins kann man das zuerst von Hoppe-Seyler und Tolmatscheff<sup>4</sup>) geübte Verfahren, das Kasein mit Magnesiumsulfat auszufällen, verwenden. Nach Sebelien verdünnt man erst die Milch mit einigen Vol. gesättigter Magnesiumsulfatlösung, sättigt dann mit dem Salze in Substanz, filtriert und wäscht den Niederschlag mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung aus. In dem Niederschlage bestimmt man den Stickstoff nach KJELDAHL und erfährt durch Multiplikation mit 6,37 die Kasein-Gesonde menge (+ Globulin). Die Menge des Laktalbumins kann als Differenz zwischen mung Kasein und Gesamteiweiss berechnet werden. Man kann aber auch das Laktalbumin in dem von dem Kaseinniederschlage getrennten, mit Wasser verdünnten, magnesiumsulfathaltigen Filtrate mit Gerbsäure fällen, den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL bestimmen und die gefundene Zahl mit 6,37 multiplizieren.

Zur Trennung des Kaseins von dem übrigen Eiweisse benutzt Schloss-MANN<sup>5</sup>) eine Alaunlösung, von der nur das Kasein gefällt wird. Aus dem Fil-

É

<sup>1)</sup> RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 15; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. 184.

<sup>2)</sup> Puls, Pflügers Arch. 18; Stenberg, vergl. Malys Jahresber. 7, S. 169; Sebelrin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; SIMON, ebenda 88.

<sup>8)</sup> Zeitschr. f. Biologie 33 u. 36.

<sup>4)</sup> HOPPE-SRYLER, Med. chem. Untersuch., Hft. 2.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

trate fällt man Globulin und Albumin mit Gerbsäure. Die Niederschläge werden zur Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL verwendet. Dieses Verfahren ist neuerdings von Simon geprüft und empfohlen worden.

Das Fett kann man gewichtsanalytisch, durch erschöpfende Extraktion der eingetrockneten Milch mit Äther, Verdunsten des Athers aus dem Extrakte und Wägung des Rückstandes bestimmen. Auf aräometrischem Wege kann die Menge des Fettes durch Alkalizusatz zu der Milch, Schütteln mit Äther und Bestimmung des spez. Gewichtes der Ätherfettlösung mit dem Apparate von SOXHLET bestimmt werden. Zur Ausfährung von Fettbestimmungen in grösserem Massstabe eignet sich vorzüglich der Laktokrit von DE LAVAL, Man mischt die Milch mit dem gleichen Volumen eines Gemenges von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure, wärmt im Wasserbade 7-8 Minuten und zentrifugiert dann die Mischung in gradierten Röhren bei + 50° C. Die Höhe der Fettschicht gibt den Fettgehalt an. Die zahlreichen, sehr genauen Analysen von Nilson 2) haben gezeigt, dass die für niedrige Fettmengen - unter 1,5 p. c. früher nötigen Korrektionen überflüssig werden und dass diese Methode ausgezeichnete Resultate gibt, wenn man statt des obengenannten Gemenges von Eisessig und Schwefelsäure eine mit 5 p. c. Chlorwasserstoffsäure versetzte Milchsäure verwendet. Es gibt übrigens zahlreiche andere Methoden zur Bestimmung des Milchfettes, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Zur Bestimmung des Milchzuckers entfernt man zuerst das Eiweiss. Zu dem Ende fällt man entweder mit Alkohol, welcher dann aus dem Filtrate durch Verdunstung entfernt wird, oder man verdünnt mit Wasser, scheidet das Kasein durch Zusatz von wenig Säure aus und entfernt das Laktalbumin durch Koagulation in der Siedehitze. In dem Filtrate bestimmt man dann den Zucker durch Titration mit Fehlungs oder Knapps Flüssigkeit (vergl. Kap. 15 Zucker im Harne). Das Prinzip der Titrierung ist dasselbe wie für die Zuckertitrierung im Harne. 10 ccm der Fehlungschen Flüssigkeit entsprechen 0,0676 g Milchzucker. Von der Knappschen Flüssigkeit entsprechen 10 ccm 0,0311 bis 0,0310 g Milchzucker, wenn die zuckerhaltige Flüssigkeit etwa ½—1 p. c. Zucker enthält. Bezüglich der Ausführung der Titrierung muss auf ausführlichere Handbücher und auf das Kapitel 15 hingewiesen werden.

Anstatt dieser volumetrischen Bestimmung kann man auch die Bestimmungsmethode von Allih, die polarimetrische Untersuchung oder die anderen, in ausführlicheren Handbüchern für die Bestimmung des Zuckers angegebenen Methoden benutzen. Für die Berechnung der Analysen ist es, wie CAMERER und Söldner hervorheben, von Wichtigkeit sich zu erinnern, dass man bei der Bestimmung der festen Stoffe den Milchzucker in dem Rückstande wasserfrei erhält. Es sind übrigens viele andere Methoden zur Bestimmung des Milch-

zuckers vorgeschlagen und empfohlen worden.

Die quantitative Zusammenselzung der Kuhmilch kann selbstverständlich nicht unbedeutenden Schwankungen unterliegen. Im Mittel enthält die Kuhmilch jedoch nach König<sup>3</sup>) in 1000 Teilen:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin	Fett	Zucker	Salze
871,7	128,3	30,2	0,3	36,9	48,8	7,1
		35	5			

<sup>1)</sup> Vergl. MALYs Juhresber. 21.

Bestimmung des Fettes.

Bestimmung des Milelozuekers

Zuckerto-

<sup>2)</sup> Chemie der menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl.

Die Menge der Mineralstoffe in 1000 Teilen Kuhmilch war in Söldners Analysen folgende: K<sub>2</sub>O 1,72; Na<sub>2</sub>O 0,51; CaO 1,98; MgO 0,20; P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 1,82 (nach Korrektion für das Pseudonuklein); Cl 0,98 g. Bunge 1) fand 0,0035 g Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Nach Söldner finden sich K, Na und Cl in derselben Menge in der Menge der ganzen Milch wie in dem Milchserum. Von der Gesamtphosphorsäure sind 36-56 p. c. und von dem Kalk 53-72 p. c. nicht einfach in der Flüssigkeit gelöst. Ein Teil dieses Kalkes ist an Kasein gebunden; der Rest findet sich an Phosphorsäure gebunden als ein Gemenge von Di- und Trikalziumphosphat, welches von dem Kasein gelöst oder suspendiert gehalten wird. In dem Milchserum überwiegen die Basen über die Mineralsäuren. Der Überschuss der ersteren ist an organische Säuren, welche einer Menge von 2,5 p. m. Zitronensäure entsprechen (SÖLDNER), gebunden.

stoffe.

Die Gase der Milch bestehen hauptsächlich aus CO2 nebst ein wenig N Die Milchund Spuren von O. Pflüger?) fand 10 Vol. p. c. CO2 und 0,6 Vol. p. c. N, bei 00 C und 760 mm Hg-druck berechnet.

Die Schwankungen der Zusammensetzung rühren von mehreren Umständen her.

Das Kolostrum oder die Milch, welche vor dem Kalben und in den nächsten Tagen nach demselben abgesondert wird, ist gelblich, bisweilen alkalisch aber oft auch sauer, von höherem spez. Gewicht, 1,046-1,080, und einem grösseren Gehalte an festen Stoffen als gewöhnliche Milch. Ausser Fettkügelchen enthält das Kolostrum als wesentlichste Formelemente zahlreiche Kolostrum-Kolostrum körperchen — kernhaltige, granulierte Zellen von 0,05-0,025 mm Durchmesser mit zahlreichen Fettkörnchen und Fettkügelchen. Das Fett des Kolostrums hat einen etwas höheren Schmelzpunkt und ist ärmer an flüchtigen Fettsäuren als das Fett der gewöhnlichen Milch (Nilson) 3). Die Jodzahl des Kolostralfettes ist höher als die des Milchfettes. Der Gehalt an Cholesterin und Lezithin ist regelmässig grösser. Der augenfälligste Unterschied von gewöhnlicher Milch liegt jedoch darin, dass das Kolostrum wegen seines absolut und relativ grösseren Gehaltes an Globulin und Albumin beim Erhitzen zum Sieden gerinnt\*). Die Zusammegsetzung des Kolostrums ist sehr schwankend. Als Mittel gibt König folgende Zahlen für 1000 Teile an:

Feste Stoffe Kasein Albumin u. Globulin Fett Zucker 35,9 746,7 253,3 40,4 136,0 26,7 15,6

Die Frage von dem Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch soll im Zusammenhange mit der Frage von dem Chemismus der Milchsekretion abgehandelt werden.

Im nachsten Anschluss an die Zusammensetzung der Milch werden Mittelzahlen für die abgerahmte Milch und einige andere Milchpraparate hier angeführt.

Hammarsten, Physiologische Chemie. Sechste Auflage.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 10.

<sup>2)</sup> PFLUGERS Arch. 2.

<sup>3)</sup> NILSON L. c.

<sup>4)</sup> Vergl. Sebellen, Malys Jahresber, 18 u. Tiemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. Vergl. ferner G. SIMON, cbcnda 33; WINTERSTEIN u. STRICKLER, ebenda 47.

				Wasser	Eiweiss	Fett	Zucker	Milchsäure	Salze
Abgerahmte	Milc	h		906,6	31,1	7,4	47,5	_	7,4
Rahm				655,1	36,1	267.5	35,2	_	6,1
Buttermilch				902,7	40.6	9.3	<b>37.</b> 3	3.4	6.7
Molken				932,4	8,5	2,3	47,0	3,3	6,5

Kumys und Kefir erhält man, wie oben erwähnt, durch Alkohol- und Milchsäuregärung des Milchzuckers, im ersteren Falle aus Stutenmilch, im letzteren aus Kuhmilch. Es werden dabei reichliche Mengen Kohlensäure gebildet, und die Eiweisskörper der Milch sollen dabei angeblich teilweise in Albumosen und Peptone übergehen, wodurch die Verdaulichkeit erhöht werden soll. Der Gehalt an Milchsäure in diesen Präparaten kann etwa 10-20 p. m. betragen. Der Gehalt an Alkohol schwankt recht bedeutend, von 10-35 p. m.

Milch anderer Tierarten. Die Ziegenmilch hat eine mehr gelbliche Farbe und einen anderen, mehr spezifischen Geruch als die Kuhmilch. Die mit Säure oder Lab ind Schafmilch. erhaltenen Gerinnsel sollen fester oder härter als die der Kuhmilch sein. Die Schafmilch steht der Ziegenmilch nahe, hat aber ein höheres spez. Gewicht und einen grösseren Gehalt an festen Stoffen.

Die Stutenmilch reagiert alkalisch und enthält angeblich ein Kasein, welches von Säure nicht in Klümpchen oder festeren Massen, sondern wie das Kasein der Frauenmilch als feine Flöckchen gefällt werden soll. Von Lab soll dieses Kasein nur unvollständig koaguliert werden und es ähnelt übrigens auch in anderer Hinsicht sehr dem Kasein der Menschenmilch. Nach BIEL 1) ist allerdings das Kasein der Kuh- und der Stutenmilch dasselbe und das in gewisser Hinsicht verschiedene Verhalten der zwei Milchsorten soll nur durch einen verschiedenen Salzgehalt und eine verschiedene Relation zwischen Kasein und Albumin bedingt sein. Dies stimmt jedoch nicht mit den Untersuchungen von Zaltschek u. v. Szontagh, nach welchen das Kasein der Stutenmilch ebenso wie dasjenige der Menschen- und Eselinnenmilch von Pepsinsalzsäure ohne Rückstand verdaut wird. Die Eselinnenmilch soll älteren Angaben zufolge der Menschenmilch ähnlich sein; nach SCHLOSSMANN ist sie indessen bedeutend ärmer an Fett. Zu ähnlichen Resultaten führten auch die Untersuchungen von ELLEN-BERGER, der ebenfalls eine grosse Ähnlichkeit zwischen Eselin- und Frauenmilch fand. Der mittlere Gehalt an Eiweiss war 15 p. m. mit 5,3 p. m. Albumin und 9,4 p. m. Kasein. Letzteres soll, wie dasjenige der Frauenmilch, bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein geben, was mit den obengenannten Untersuchungen von ZAITSCHEK gut stimmt. Der Gehalt an Nukleon war etwa derselbe wie in der Frauenmilch. Der Gehalt an Fett war 15 und derjenige an Zucker 50 bis 60 p. m. Die Renntiermilch zeichnet sich nach WERENSKIOLD 2) durch einen grossen Gehalt an Fett, 144,6 bis 197,3 p. m., und an Kasein 80,6-86,9 p. m. aus.

Milch der Fleischfresser

Eselinnen-

milch

Die Milch der Fleischfresser, der Hündinnen und Katzen, soll sauer reagieren und sehr reich an festen Stoffen sein. Die Zusammensetzung der Milch dieser Tiere schwankt jedoch mit der Zusammensetzung der Nahrung sehr.

Um die Zusammensetzung der Milch einiger Tiere näher zu beleuchten, werden hier einige, zum Teil den Zusammenstellungen Königs entlehnte Zahlen mitgeteilt. Da die Milch jeder Tierurt eine wechselnde Zusammensetzung haben kann und da verschiedene Autoren abweichende Zahlen erhalten haben, sind indessen diese Zahlen mehr als Beispiele wie als allgemeingültige Ausdrücke für die Zusammensetzung der verschiedenen Milchsorten zu betrachten 3).

Milch von		Wasser	Feste Stoffe	Eiweiss	Fett	Zucker	Salze
Hund .		754,4	245,6	99,1	95,7	31,9	7,3
Katze .		816,3	183,7	90,8	33,3	49,1	5,8
Ziege .		869,1	130,9	36,9	40,9	44,5	8.6
Schaf .		835,0	165,0	57,4	61,4	39,6	6,6
Kuh		871,7	128,3	35,5	36,9	48,8	7,1
Pferd .		900,6	99,4	18,9	10,9	66,5	3,1
Esel		900,0	100,0	21,0	13,0	63,0	3,0
Schwein		823,7	167,3	60,9	64,4	40,4	10.6
Elefant .		678,5	321,5	30,9	195,7	88.4	6,5
Delphin		486,7	513,3		437,6	·	4,6

Zusammensetzung der Milch verschiedener Tierarten.

- 1) Studien über die Eiweissstoffe des Kumys und Kefirs, St. Petersburg 1886 (RICKER).
- 2) ZAITSCHEK l. c.; SCHLOSSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; ELLENBERGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899 u. 1902; WERENSKIOLD, MALYS Jahresber. 25.
- 3) Ausführlicheres über die Milch verschiedener Tiere findet man bei PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; ABDERHALDEN, ebenda 27.

5

ř

#### Menschenmilch.

Die Frauenmilch reagiert amphoter. Nach Courant reagiert sie relativ stärker alkalisch als die Kuhmilch, zeigt aber dieser gegenüber einen niedrigeren absoluten Grad sowohl der Alkaleszenz wie der Azidität. Courant fand für die Zeit zwischen dem 10. Tage und 14. Monate nach der Entbindung in der Milch ziemlich konstante Zahlen, die sowohl für die Alkaleszenz wie für die Azidität nur wenig niedriger als im Wochenbett waren. 100 ccm Milch reagierten als Mittel alkalisch wie 10,8 ccm  $\frac{N}{10}$  Lauge und ebenso sauer wie 3,6 ccm  $\frac{N}{10}$  Säure. Die Relation zwischen Alkaleszenz und Azidität war also in der Frauenmilch gleich 3:1, in der Kuhmilch dagegen gleich 2,1:1. Die wirkliche, elektrometrisch bestimmte Reaktion ist jedoch nach Foh ebenso wie die der anderen Milcharten fast ganz neutral.

Die Frauenmilch soll ferner eine geringere Menge von Fettkügelchen als die Kuhmilch enthalten, wogegen jene in der Frauenmilch grösser sein sollen. Das spez. Gewicht der Frauenmilch schwankt zwischen 1026 und 1036, meistens jedoch zwischen 1028 und 1034. Bei gut genährten Frauen findet man übrigens die höchsten, bei schlecht ernährten dagegen die niedrigsten Werte. Der Gefrierpunkt ist im Mittel 0,589°, nach Winter und Parmentier<sup>2</sup>) konstant 0,55°, und die molekulare Konzentration etwa 0,318.

Das Fett der Frauenmilch ist von Ruppel untersucht worden. Es stellt eine gelblich weisse, der Kuhbutter ähnliche Masse dar, deren spez. Gewicht bei + 15° C 0,966 betrug. Der Schmelzpunkt lag bei 34,0° und der Erstarrungspunkt bei 20,2° C. Aus dem Fette konnten folgende Fettsäuren in Substanz dargestellt werden, nämlich Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure. Das Fett der Frauenmilch ist nach Ruppel und nach Laves³) verhältnismässig arm an flüchtigen Säuren. Die nicht flüchtigen bestehen fast zur Hälfte aus Ölsäure, während unter den festen Fettsäuren die Myristin- und Palmitinsäure der Stearinsäure gegenüber vorherrschen.

Der wesentlichste qualitative Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch betrifft, wie es scheint, das Eiweiss oder näher bestimmt das Kasein. Eine Menge von älteren und jüngeren Forschern<sup>4</sup>) haben hervorgehoben, dass das Kasein der Frauenmilch andere Eigenschaften als das Kasein der Kuhmilch hat. Die wesentlichsten Unterschiede sind folgende. Das Frauenmilchkasein ist schwieriger mit Säuren oder Salzen auszufällen; es gerinnt nicht regelmässig in der Milch nach Labzusatz; es kann freilich von Magensaft gefällt werden,

<sup>1)</sup> Compt. rend. soc. biol. 58.

<sup>2)</sup> Vergl. MALYs Jahresber. 84.

<sup>3)</sup> RUPPEL, Zeitschr. f. Biologie 31; LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

<sup>4)</sup> Vergl. hierüber BIEDERT, Untersuchungen über die chemischen Unterschiede Menschen- und Kuhmilch, Stuttgart 1884; LANGGAARD, VIRCHOWS Arch. 65 und MAK Studien über die Eiweisskörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Dissert., Strassburg 18

löst sich aber leicht vollständig in einem Überschusse davon; der durch Säure erzeugte Kaseinniederschlag löst sich leichter in überschüssiger Säure, und endauen-und lich stellen die aus Frauenmilchkasein bestehenden Gerinnsel nicht so grosse und derbe Massen wie die aus Kuhkasein dar, sondern sind mehr locker und feinflockig. Diesem letztgenannten Umstande misst man eine grosse Bedeutung bei, indem man hierdurch die allgemein angenommene leichtere Verdaulichkeit des Frauenmilchkaseins erklären will. Wie es mit dieser ungleichen Verdaulichkeit des Kuhmilch- und des Frauenmilchkaseins sich verhält, ist indessen nicht klar, denn die Ausnutzung des ersteren scheint im normalen Säuglingsdarm ebenso gut wie die des Frauenmilchkaseins zu sein (P. Müller, Rubner und Heubner<sup>1</sup>).

Die Frage, inwieweit die oben genannten Unterschiede von einer bestimmten Verschiedenheit der zwei Kaseine oder nur von einer ungleichen Relation zwischen Kasein und Salzen in den zwei Milchsorten, bezw. von anderen Umständen herrühren, ist übrigens noch nicht erledigt worden. Nach Szontagh und Zaitschek und nach Wrößlewsky soll das Kasein der Menschenmilch bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein liefern und demnach kein Nukleoalbumin sein. Nach dem letztgenannten hat es auch eine andere Zusammensetzung, nämlich: C 52,24; H 7,32; N 14,97; P 0,68; S. 1,117 p. c. Nach Kobrak<sup>2</sup>) dagegen liefert das Frauenmilchkasein etwas Pseudonuklein, und durch wiederholtes Auflösen in Alkali und Ausfällen mit einer Säure wird es dem Kuhmilchkasein mehr und mehr ähnlich. Er findet es deshalb wahrscheinlich, dass Frauenmilchkasein eine Verbindung zwischen einem Nukleoalbumin und einem basischen Eiweissstoffe ist.

Neben dem Kasein enthält die Frauenmilch auch Laktalbumin und eine andere, sehr schwefelreiche (4,7 p. c.) und verhältnismässig kohlenstoffarme Proteinsubstanz, welche Wröblewsky Opalisin nennt. Die Angaben über das Vorkommen von Albumosen oder Peptonen sind hier wie in so vielen anderen Fällen streitig; ein sicherer Nachweis von solchen in der frischen Milch ist indessen noch nicht geliefert worden.

Die quantitative Zusammensetzung der Frauenmilch ist, selbst wenn man von denjenigen Differenzen absieht, welche von der Unvollkommenheit der angewendeten analytischen Methoden herrühren, recht schwankend. Durch die neueren Analysen, von denen einige, wie die von Pfeiffer, Adriance, Camerer und Söldner 3), an einer grossen Anzahl von Milchproben angestellt wurden,

auen- und uhmilchkasein.

uantitae Zusamnensetzung.

<sup>1)</sup> MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie 89; RUBNER u. HEUBNER, ebenda 87.

<sup>2)</sup> SZONTAGH, MALYS Jahresber. 22; ZAITSCHEK I. c.; WRÓBLEWSKY, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseins, Inaug.-Diss. Bern 1894 und "Ein neuer eiweissartiger Bestandteilder Milch", Anzeiger der Akad. d. Wiss. in Krakau 1898; KOBRAK, PFLÜGERS Arch. 80.

<sup>3)</sup> PFEIFFER, Jahrb. f. Kinderheilkunde 20, auch MALYS Jahresber. 18; V. ADRIANCE and J. ADRIANCE, a chemical report etc., Archives of Pediatrics 1897, New-York; CAMERER und SÖLDNER, Zeitschr. f. Biologie 88 u. 36. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Frauenmilch vergleiche man ferner: BIEL, MALYS Jahresber. 4; CHRISTENN, ebenda 7; MENDES DE LEON, ebenda 12; GERBER, Bull. soc. chim. 23; TOLMATSCHEFF, HOPPE-SEYLERS med. chem. Untersuch., Hft. 2.

ist es indessen sicher festgestellt worden, dass die Frauenmilch wesentlich ärmer an Eiweiss, aber reicher an Zucker als die Kuhmilch ist. Die Menge des Eiweisses schwankt gewöhnlich zwischen 10-20 p. m., beträgt oft nur 15-17 p. m. Zusam oder darunter, ist aber von der Dauer der Laktation abhängig (s. unten). Menge des Fettes schwankt ebenfalls bedeutend, beträgt aber gewöhnlichenfalls 30-40 p. m. Der Gehalt an Zucker dürfte kaum unter 50 p. m. herabgehen, kann aber bis gegen 80 p. m. betragen. Als Mittel dürfte er zu etwa 60 p. m. angeschlagen werden können, wobei indessen zu beachten ist, dass auch die Milchzuckermenge von der Laktation abhängig ist, indem sie mit der Dauer derselben Die Menge der Mineralstoffe schwankt zwischen 2 und 4 p. m.

Als wesentlichste Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch sind in quantitativer Hinsicht folgende hervorzuheben. Die Menge des Kaseins ist nicht nur absolut sondern auch relativ — im Verhältnis zu der Menge des Albumins — kleiner in der Frauenmilch als in der Kuhmilch, wogegen letztere ärmer an Milchzucker ist. Die Frauenmilch ist reicher an Lezithin, wenigstens im Verhältnis zu dem Eiweissgehalte. Burow fand in der Kuhmilch 0,49--0,58 und in der Frauenmilch 0,58 p. m. Lezithin, was in Proz. der Eiweissmenge berechnet, in jener Milch 1,40 und in dieser 3,05 p. с. entspricht. Nach Косн enthalten Frauen- und Kuhmilch sowohl Lezithin wie Kephalin. Die Gesamtmenge der beiden Stoffe war in der Frauenmilch 0,78 und in der Kuhmilch 0,72-0,86 p.m. Der Gehalt an Nukleon soll grösser in der Frauenmilch sein. Nach WITTMAACK enthält die Kuhmilch 0,566 p. m., die Frauenmilch dagegen 1,24 p. m. Nukleon, und nach VALENTI soll die Menge Nukleon in der Frauenmilch sogar noch Milch Nach Siegfried beträgt in der Kuhmilch der Nukleonphosphor grösser sein. 6,0 p. c., in der Frauenmilch 41,5 p. c. des Gesamtphosphors, und übrigens soll in der Frauenmilch fast nur organisch gebundener Phosphor vorhanden sein. Infolge ihres grossen Gehaltes an Kasein (und Kalziumphosphat) ist jedoch die Kuhmilch viel reicher an Phosphor als die Frauenmilch. Die Relation P2O5: N ist nach Schlossmann 1) in der Frauenmilch = 1:5.4 und in der Kuhmilch = 1:2,7. Die Frauenmilch ist ärmer an Mineralstoffen, namentlich Kalk, und sie enthält nur  $\frac{1}{6}$  von der entstprechenden Menge dieses Stoffes in der Kuhmilch.

Die Mineralstoffe der Frauenmilch werden jedoch vom Säuglingsorganismus besser ausgenutzt als die der Kuhmilch. Als weiterer, wenn auch nicht wesentlicher Unterschied ist ferner hervorzuheben, dass die Frauenmilch auch ärmer an Zitronensäure sein soll (Scheibe) 2).

Ein anderer Unterschied zwischen Frauenmilch und anderen Milchsorten, die, wie es scheint, mit der quantitativen Zusammensetzung, namentlich der Relation zwischen Milchzucker, Zitronensäure, Kalk und Eisen zusammenhängt (SIEBER)3), ist die UMIKOFFsche Reaktion. Reakt

'n

<sup>1)</sup> BUROW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 80; KOCH, ebenda 47; WITTMAACK, ebenda 22; SIEGFRIED, ebenda 22; VALENTI, Bioch. Zentralbl. 4; SCHLOSSMANN, Arch. f. Kinderheilkunde 40.

<sup>2)</sup> MALYS Jahresber. 21.

<sup>8)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 80.

Diese besteht darin, dass wenn man 5 ccm Frauenmilch nach Zusatz von 2,5 ccm Ammoniak (von 10 p. c.) 15—20 Minuten auf 60° C erhitzt, das Gemenge violettrot wird. Kuhmilch gibt hierbei höchstens eine gelblich braune Farbe.

Seifen und Harnstoff. gibt hierbei höchstens eine gelblich braune Farbe.

Nach RUBNER soll die Frauenmilch gegen 3 p. m. Seisen enthalten, was indessen CAMERER und SÖLDNER nicht haben bestätigen können. Nach ihnen enthält die Frauenmilch keine Seisen oder nur äusserst kleine Mengen davon. Die Menge des Harnstoffstickstoffes in der Frauenmilch beträgt nach ihnen 0,11—0,12 p. m., während sie nach SCHÖNDORFF¹) etwa doppelt so gross, nämlich 0,23 p. m. ist.

Über die Menge der Mineralstoffe in der Frauenmilch liegen Analysen von mehreren Forschern, namentlich von Bunge (Analysen A und B) und von Söldner und Camerer (Analyse C) vor<sup>2</sup>). Bunge analysierte die Milch derselben Frau, teils 14 Tage nach der Geburt nach einer 4 tägigen Periode von sehr kochsalzarmer Nahrung (A), teils 3 Tage später nach einem täglichen Zusatze von 30 g NaCl zu der Nahrung (B). Die Zahlen sind auf 1000 gm Milch berechnet.

Die Mineral- stoffe der Frauen- milch.
---

		A	В	С
$K_2O$ .		0,780	0,703	0,884
Na <sub>2</sub> O .		0,232	0,257	0,357
CaO .		0,328	0,343	0,378
MgO .		0,064	0,065	0,053
n o		0,004	0,006	0,002
P2O5 .		0,473	0,469	0,310
Cl		0.438	0.445	0.591

Das Verhältnis der zwei Stoffe, des Kaliums und des Natriums, zueinander kann nach den Bestimmungen Bunges recht bedeutend schwanken (1,3 bis 4,4 Äqv Kali auf je 1 Äqv Natron). Durch Zusatz von Kochsalz zu der Nahrung steigt der Gehalt der Milch an Natrium und Chlor, während ihr Gehalt an Kalium abnimmt. De Lange fand im Anfange der Laktation mehr Na als K in der Milch. Jolles und Friedjung fanden in der Frauenmilch durchschnittlich 5,9 mgm Eisen im Liter, Camerer und Söldner betwa dieselbe Menge — nämlich 10—20 mgm F<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 3,5—7 mgm Eisen in 1000 gm Frauenmilch.

Gane

Die Gase der Frauenmilch sind von E. Külz<sup>4</sup>) untersucht worden. Er fand in 100 ccm Milch 1,07—1,44 ccm Sauerstoff, 2,35—2,87 ccm Kohlensäure und 3,37—3,81 ccm Stickstoff.

Inwieweit die Kuhmilch durch Verdünnung mit Wasser und passende Zusätze geeignet gemacht werden kann, die Frauenmilch als Nahrung für den Säugling zu ersetzen, ist nicht sicher zu entscheiden, bevor die Verschiedenheiten des Eiweisses dieser zwei Milchsorten eingehender studiert worden sind.

Das Kolostrum hat ein höheres spez. Gewicht, 1,040-1,060, einen grösseren Reichtum an koagulablem Eiweiss und eine mehr gelbliche Farbe als gewöhnliche Frauenmilch. Schon einige Tage nach der Entbindung wird jedoch

RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 36; CAMERER u. SÖLDNER, ebenda 89; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 81.

<sup>2)</sup> BUNGE, Zeitschr. f. Biologie 10; CAMBRER u. SÖLDNER, ebenda 89 u. 44.

<sup>3)</sup> DE LANGE, MALYS Jahresber. 27; JOLLES u. FRIEDJUNG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46; CAMERER (u. SÖLDNER), Zeitschr. f. Biologie 46.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 82.

die Farbe mehr weiss und der Albumingehalt kleiner, und ebenso nimmt die Anzahl der Kolostrumkörperchen ab.

Über die Veränderungen in der Zusammensetzung der Milch nach der Entbindung liegen, ausser den älteren Analysen von Clemm 1), neuere Untersuchungen von Preiffer, V. und J. Adriance, Camerer und Söldner vor. Aus diesen Untersuchungen geht als einstimmiges Resultat hervor, dass der Eiweissgehalt, welcher in den zwei ersten Tagen mehr, zuweilen wesentlich mehr Zusammenals 30 p. m. betragen kann, zuerst ziemlich rasch und dann mit der Dauer der Laktation. Laktation mehr allmählich abnimmt, so dass er in der dritten Woche meistens etwa 10-18 p. m. beträgt. Wie die Proteinstoffe nehmen auch die Mineralbestandteile allmählich ab. Die Menge des Fettes zeigt keine regelmässigen und konstanten Schwankungen während der Laktation, wogegen der Milchzucker, namentlich nach den Beobachtungen von V. und J. ADRIANCE (120 Analysen), während der ersten Tage ziemlich rusch und dann nur sehr langsam bis zum Ende der Laktation ansteigt, Auch die Analysen von Pfeiffer, Camerer und Söldner lassen ein Ansteigen der Milchzuckermenge erkennen.

Die beiden Brüste derselben Frau können, wie SOURDAT und später auch BRUNNER 2) gezeigt haben, eine etwas verschiedene Milch liefern. Ebenso konnen verschiedene Milchportionen derselben Melkung eine abweichende Zusammensetzung haben. Die zuerst austretende

Portion wird regelmässig ärmer an Fett gefunden. Nach L'HÉRITIER, VERNOIS und BECQUEREL soll die Milch der Blondinen weniger Kasein als die der Brünetten enthalten, ein Unterschied, den TOLMATSCHEFF 3) indessen nicht Einwirkung

hat konstatieren köunen. Frauen von zarterem Bau sollen eine an festen Stoffen, besonders verschiean Kasein, reichere Milch als Frauen kräftigerer Konstitution liefern (V. u. B.),

Das Alter der Frau soll nach V. und B. derart auf die Zusammensetzung der Milch die Zusameinwirken, dass man bei Frauen von 15-20 Jahren den grössten Eiweiss- und Fettgehalt und mensetzung den kleinsten Zuckergehalt findet. Der kleinste Eiweiss- und der grösste Zuckergehalt sollen der Franchin dem Alter von 20 oder von 25-30 Jahren vorkommen. Nach V. und B, soll die Milch von Erstgebärenden wasserreicher - mit einer gleichformigen Verminderung des Kasein-, des Zucker- und Fettgehaltes - als die von Mehrgebürenden sein.

Die Einwirkung der Menstruation soll nach V. und B. in einer geringen Verminderung des Milchzuckers und einer unbedeutenden Vermehrung des Fettes und des Kaseins bestehen.

Hexenmilch nennt man das Sekret der Brustdrüsen bei Neugeborenen beider Geschlechter unmittelbar mich der Geburt. Dieses Sekret hat in qualitativer Hinsicht dieselbe Beschaffenheit wie die Milch, kann aber in quantitativer Hinsicht bedeutende Abweichungen und Schwankungen zeigen. Von Schlossberger und Hauff, Gubler und Quevenne und v. GENSER ) ausgeführte Analysen der Hexenmileh von Kindern haben für dieselbe einen Gehalt von 10,5-28 p. m. Eiweiss, 8,2-14,6 p. m. Fett und 9-60 p. m. Zucker ergeben.

Da die Milch während einer bestimmten Periode des Lebens ein für Menschen und Säugetiere ausreichendes Nahrungsmittel ist, so muss sie auch sämtliche für das Leben notwendige Nährstoffe enthalten. Dementsprechend findet man auch in der Milch Repräsentanten der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Eiweiss, Kohlehydrate und Fette, und ausserdem dürfte zweifelsohne alle Milch

<sup>1)</sup> Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol, Chem., S. 734.

<sup>2)</sup> SOURDAT, Compt. rend. 71; BRUNNER, PELÜGERS Arch. 7.

<sup>3)</sup> L'HÉRITTER zit, nach HOPPE-SEYLER, Physiol, Chem., S. 738; VERNOIS und BEQUEREL, Du lait chez la femme dans l'état de santé etc., Paris 1853; TOLMATSCHEFF

<sup>4)</sup> SCHLOSSBERGER U. HAUFF, Annal. d. Chem. U. Pharm. 96; GUBLER U. QUEVENNE, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 723; v. GENSER, ebenda.

bestand-teile der Milch und des Gesamt organismus des Sauglings.

Lezithin und Nukleon enthalten. Auch die Mineralstoffe müssen in ihr in einem passenden Mengenverhältnis vorkommen, und von diesem Gesichtspunkte Die Mineral- aus ist es von Interesse, dass, wie Bunge nachgewiesen hat, die Milch der Hündin die Mineralstoffe in ziemlich demselben relativen Verhältnis enthält, in welchem sie in dem Körper des säugenden jungen Tieres vorkommen. Es kommen nach Bunge 1) auf 1000 Gewichtsteile Asche in dem neugeborenen Hunde (A) und in der Hundemilch (B)

					A	В
$K_2O$			-		114,2	149,8
-		-			106,4	\$8,0
CnO					295,2	272,4
MgO	*	4	4		18,2	15,4
Fe <sub>2</sub> O <sub>2</sub>				*	7,2	1,2
PaOs					394,2	342,2
CI.		-			83,5	169,0

Dass die Milchasche etwas kalireicher und natronärmer als die Asche des neugeborenen Tieres ist, findet nach Bunge eine teleologische Erklärung darin, dass in dem wachsenden Tiere die kalireiche Muskulatur relativ zunimmt und die natronreichen Knorpel dagegen relativ abnehmen. Das unerwartete Verhalten, dass der Gehalt an Eisen in der Milchasche sechsmal geringer als in der Asche des Säuglings ist, erklärt Bunge durch die von ihm und Zalesky gefundene Tatsache, dass der Eisengehalt des Gesamtorganismus und der Organe bei der Geburt am höchsten ist. Der Säugling hat also seinen Eisenvorrat für das Wachstum der Organe schon bei der Geburt mit auf den Lebensweg erhalten.

Die Untersuchungen von Hugouneno, de Lange, Camerer und Söldner haben indessen gezeigt, dass beim Menschen die Verhältnisse anders als beim Hunde liegen, indem die Asche des Kindes eine wesentlich andere Zusammensetzung als die der Milch hat. Als Beispiele mögen folgende Analysen (von CAMERER und SÖLDNER) von der Asche, A des Säuglings und B der Milch, dienen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Asche.

			A	В
K <sub>g</sub> O			78	314
Na <sub>2</sub> O			91	119
CaO			361	164
MgO			9	26
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			8	- 6
$\mathrm{P}_2\mathrm{O}_5$			389	135
CI.			77	200

Asche der Milch und des Säng-lings.

> Es kann auch nicht von einer übereinstimmenden Zusammensetzung der Asche des Säuglings und der entsprechenden Milch als von einem allgemeinen Gesetz die Rede sein. Dagegen besteht nach Bunge 3) ein Gesetz der Art, dass die Säuglinge der verschiedenen Säugetiere zwar alle nahezu die gleiche Aschenzusammensetzung haben, dass aber die Milchasche um so mehr von der Säuglings-

<sup>1)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 13, S. 399,

<sup>2)</sup> HUGOUNENQ, Compt. rend. 128; DE LANGE, Zeitschr. f. Biologie 40; CAMERER u. SÖLDNER, ebenda 39, 40 u. 44.

<sup>3)</sup> Bunge, Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen ihre Kinder zu stillen, München 1900, zit, nach CAMERER, Zeitschr, f. Biologie 40.

asche abweicht, je langsamer der Säugling wächst, indem sie nämlich hierbei immer Ges mässi reicher an Chloralkalien und relativ ärmer an Phosphaten und Kalksalzen wird. Zwis Milch Die Aschenbestandteile der Milch haben nach ihm eine doppelte Aufgabe zu und W erfüllen, nämlich teils den Aufbau der Gewebe und teils die Bereitung der Exkrete, vor allem des Harnes. Je schneller der Säugling wächst, um so mehr muss die erste, je langsamer desto mehr die zweite hervortreten.

Die Menge der Mineralstoffe in der Milch und namentlich die Menge des Kalkes und der Phosphorsäure steht in der Tat, wie Bunge und Pröscher und Pages des näheren gezeigt haben, in naher Beziehung zu der Schnelligkeit des Wachstums, indem nämlich die Menge dieser Mineralbestandteile in der Milch Die 1 der rasch sich entwickelnden und wachsenden Tiere grösser als bei langsam Wach wachsenden Tierarten ist. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht auch, wie aus den Untersuchungen von Pröscher und namentlich von Abderhalden 1) hervorgeht, zwischen dem Eiweissgehalte der Milch und der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings. Der Eiweissgehalt ist nämlich grösser in der Milch der rascher sich entwickelnden Tiere.

Der Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch ist aus mehreren Gesichtspunkten von Interesse und er ist auch Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass beim Menschen wie bei Tieren unzureichende Nahrung die Menge der Milch und den Gehalt derselben an festen Stoffen herabsetzt, während reichliche Nahrung beide vermehrt. Nach den Beobachtungen von Decaisne<sup>2</sup>) an stillenden Frauen während der Belagerung von Paris 1871 nimmt bei unzureichender Nahrung die Menge des Kaseins, des Fettes, des Zuckers und der Salze, vor allem aber die des Fettes ab, während der Gehalt an Laktalbumin meistens etwas vermehrt gefunden wurde. Reichlicher Eiweissgehalt der Nahrung vermehrt die Menge der Milch, ihren Gehalt an festen Stoffen und nach den meisten An-Einfus gaben auch den Fettgehalt. Die Menge des Zuckers in der Frauenmilch fanden Menge einige Forscher nach eiweissreicher Nahrung vermehrt, andere dagegen ver-zusam mindert. Reichlicher Fettgehalt der Nahrung kann, wie die Fütterungsversuche von Soxhlet und vielen anderen<sup>3</sup>) gezeigt haben, den Fettgehalt der Milch wesentlich vermehren, wenn das Fett in aufnahmsfähiger, leicht verdaulicher Form verabreicht wird. Die Gegenwart von grösseren Mengen Kohlehydraten in der Nahrung scheint keine konstante, direkte Einwirkung auf die Menge der Milchbestandteile auszuüben 4). Bei Fleischfressern findet,

<sup>1)</sup> PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; ABDERHALDEN, ebenda 27; PAGES, Arch. de Physiol. (5) 7, S. 591.

<sup>2)</sup> Zit. nach HOPPE-SEYLER l. c., S. 739.

<sup>3)</sup> Vergl. MALYs Jahresber. 26. Weitere Literaturangaben findet man auch bei BASCH. Ergebnisse der Physiol. 2, Abt. 1.

<sup>4)</sup> Literaturangaben über die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Frauenmilch findet man bei ZALESKY: Über die Einwirkung der Nahrung auf die Zusammensetzung und Nahrhaftigkeit der Frauenmilch, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 4 u. 5, wo man auch viele Literaturangaben über die Bedeutung der Nahrung für die Zusammensetzung anderes

wie SSUBOTIN<sup>1</sup>) gezeigt hat, die Absonderung von Milchzucker selbst bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch ununterbrochen statt. Wasserreiche Nahrung gibt eine wasserreiche, weniger wertvolle Milch. In der Milch von Kühen, welche mit Schlempe gefüttert worden, fand Commaille 2) 906,5 p. m. Wasser, 26,4 p. m. Kasein, 4,3 p. m. Albumin, 18,2 p. m. Fett und 33,8 p. m. Zucker. Solche Milch hat bisweilen, aber nicht immer, einen besonderen scharfen Nebengeschmack 3).

Chemianus der Milchabsonderung.

Chemismus der Milchabsonderung. Dass die in der Milch vorkommenden, wirklich gelösten Bestandteile nicht durch eine Filtration oder Diffusion allein in das Sekret übergehen, sondern vielmehr durch eine spezifisch sekretorische Wirksamkeit der Drüsenelemente abgesondert werden, geht schon daraus hervor. dass der Milchzucker, welcher in dem Blute nicht gefunden worden ist, allem Anscheine nach in der Drüse selbst gebildet wird. Ein weiterer Beweis liegt darin, dass das Laktalbumin nicht mit dem Serumalbumin identisch ist, und endlich darin, dass, wie Bunge ) gezeigt hat, die mit der Milch abgesonderten Mineralstoffe in ihr in ganz anderen Mengenverhältnissen als in dem Bluterum sich vorfinden.

Über die Entstehung und Absonderung der spezifischen Milchbestandteile

ist nur wenig bekannt. Die ältere Angabe, dass das Kasein aus dem Laktalbumin durch die Einwirkung eines Enzymes entstehe, ist unrichtig und rührt zum Teil von einer Verwechselung von Alkalialbuminat und Kasein her. Besser begründet scheint die Ansicht zu sein, dass das Kasein aus dem Protoplasma der Drüsenzellen abstamme. Dass das Protoplasma der letzteren an der Sekretion in der Weise beteiligt ist, dass es selbst zu Sekretbestandteilen wird, scheint Entstenning des Kaseins. auch, in Ubereinstimmung mit der Ansicht von Heidenham 5) nicht unwahrscheinlich zu sein. Nach den Untersuchungen von Basch soll das Kasein in der Milchdrüse dadurch entstehen, dass die Nukleinsäure des frei gewordenen Kernes intraalveolär mit dem transsudierten Serum zu einem Nukleoalbumin, dem Kasein, sich verbindet. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme hat jedoch Löbisch gezeigt, und auch die Untersuchungen von Hildebrandt 6) über das proteolytische Enzym der Milchdrüse und die Autolyse der letzteren haben keine Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Kaseins geben können.

Entstehung

Dass das Milchfett durch eine Fettbildung im Protoplasma entsteht und

Milch findet. Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Milchproduktion bei Tieren wird auf das Buch von König: Chem. d. menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl., Bd. 1, S. 298 u. f. verwiesen. Vergl. auch MALYS Jahresber. 29, 30, 31 und MORGEN, BEGER u. FINGERLING, Landw. Versuchsst. 61.

- 1) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1866, S. 337.
- 2) Zit. nach König, 2, 235.
- 3) Vergl. BECK, MALYS Jahresber. 25, S. 223.
- 4) Lehrb, 3. Aufl., S. 93,
- 5) HERMANN, Handb. d. Physiol. 5, Teil 1, S. 380.
- 6) BASCH, Jahrb. f. Kinderheilkunde 1898; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge 5; Löbisch, ebenda 8.

7.

dass die Fettkügelchen bei dem Zerfalle desselben frei werden, ist eine allgemein verbreitete Ansicht, welche jedoch die Möglichkeit nicht ausschliesst, dass das Fett auch zum Teil von der Drüse aus dem Blute aufgenommen und mit dem Sekrete eliminiert werden kann. Dass ein Übergang von Nahrungsfett in die Milch möglich ist, hat WINTERNITZ als erster durch seine Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, indem er nämlich den Übergang von jodiertem Fett in die Milch hat nachweisen können. Jantzen suchte allerdings zu zeigen, dass Mi nach Verfütterung von Jodkasein das Milchfett bei Ziegen ein wenig Jod enthalten kann, was also zeigen würde, dass das jodhaltige Milchfett auch einen anderen Ursprung haben könnte. Seine Versuche sind indessen nicht beweisend, da eine Verunreinigung des verfütterten Kaseins mit jodiertem Fett nicht ausgeschlossen ist, und sie können nicht die Beweiskraft der von WINTERNITZ und anderen, wie Caspari und Paraschtschuk<sup>1</sup>), ausgeführten Untersuchungen verringern. Die reichlichen Mengen Jodfett, welche in diesen Fällen mit der Milch ausgeschieden wurden, rührten nämlich zweifelsohne, wenigstens zum grossen Teil, von dem jodierten Nahrungsfette her, womit jedoch nicht gesagt sein soll, dass das jodhaltige Milchfett unverändertes jodiertes Nahrungsfett war. Für einen Ubergang von Nahrungsfett in die Milch sprechen auch die Untersuchungen von Spampani und Daddi, Paraschtschuk, Gogitidse u. a. über den Übergang UI von fremden Fetten in die Milch, wenn auch in diesem Punkte noch nicht volle der Klarheit herrscht. Nach SOXHLET soll nämlich das Nahrungsfett nicht direkt in die Milch übergehen, sondern an Stelle des Körperfettes zerstört werden, welch letzteres dadurch disponibel und gleichsam in die Milch geschoben wird. HENRIQUES und HANSEN konnten nach Verfütterung von Leinöl keine nennenswerte Menge davon in der Milch nachweisen; das Milchfett war aber nicht von normaler Beschaffenheit, sondern hatte eine höhere Jodzahl und einen höheren Schmelzpunkt, weshalb sie auch geneigt sind, eine Umwandlung des Nahrungsfettes in den Drüsenzellen anzunehmen. Wie das Nahrungsfett kann auch das Körperfett in der Drüse zu Milchfett verarbeitet werden. Die Versuche von GOGITIDSE<sup>2</sup>) mit Seifen sprechen ferner dafür, dass die Milchdrüse die Fähigkeit hat, durch Synthese Fett aus dessen Komponenten zu bilden. Da eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper als sicher bewiesen angesehen wird, bleibt ferner die Möglichkeit offen, dass die Milchdrüse auch Fett aus Kohle- der hydraten, die ihr mit dem Blute zugeführt werden, erzeugen könne. Dass wenigstens ein Teil des mit der Milch ausgeschiedenen Fettes irgendwo im Körper gebildet wird, geht in der Tat unzweifelhaft daraus hervor, dass ein Tier während längerer Zeit täglich mit der Milch eine bedeutende grössere Menge

<sup>1)</sup> WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; JANTZEN, Zentralbl. f. Physiol. 15; CASPARI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd. u. Zeitschr. f. Biolog. 46; PARASCH. TSCHUK, Chem. Zentralbl. 1903, I.

<sup>2)</sup> SPAMPANI u. DADDI, MALYS Jahresber. 26; HENRIQUES u. HANSEN, ebenda 29; GOGITIDSE, Zeitschr. f. Biolog. 45 u. 46. Vergl. übrigens bezüglich der Literatur BASCH Ergebnisse d. Physiol. 2, Abt. 1.

Fett als die, welche es mit der Nahrung aufnimmt, abgeben kann. Inwieweit dieses Fett in der Milchdrüse selbst direkt entsteht oder aus anderen Organen und Geweben mit dem Blute der Drüse zugeführt wird, lässt sich jedoch noch nicht entscheiden.

Der Ursprung des Milchzuckers ist nicht bekannt. MUNTZ erinnert daran, dass eine Menge in dem Pflanzenreiche sehr verbreiteter Stoffe — Pflanzenschleim, Gummi, Pektinstoffe — als Zersetzungsprodukt Galaktose liefern, und er glaubte deshalb, dass der Milchzucker bei den Pflanzenfressern durch eine Synthese aus Dextrose und Galaktose entstehen könne. Diese Entstehungsweise trifft aber jedenfalls für die Fleischfresser nicht zu, weil diese auch bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch Milchzucker produzieren können. Die Beobachtungen von BERT und THIERFELDER 1), dass in der Drüse eine Muttersubstanz des Milchzuckers, ein Saccharogen, vorkommen soll, können, da die Natur dieser Muttersubstanz noch unbekannt ist, keine weiteren Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Milchzuckers geben. Da der Tierkörper unzweifelhaft die Fähigkeit hat, die Umwandlung einer Zuckerart in eine andere auszuführen, kann man übrigens am einfachsten den Ursprung des Milchzuckers in dem mit der Nahrung zugeführten oder im Körper gebildeten Traubenzucker Für einen solchen Ursprung sprechen auch gewisse Beobachtungen. unter anderen diejenigen von PORCHER<sup>2</sup>), welcher bei Ziegen, deren Milchdrüsen exstirpiert worden, nach der Entbindung Glukose im Harne auftreten sah. Diese Glykosurie erklärt sich am einfachsten durch den Wegfall der laktosebildenden Wirkung der Drüse auf die zur Zeit der Entbindung reichlich produzierte Glukose.

Im nächsten Anschlusse an die Frage von den chemischen Vorgängen der Milchabsonderung steht die Frage von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch.

Dass die Milch einen fremden, von dem Futter der Tiere herrührenden Geschmack annehmen kann, ist eine allbekannte Tatsache, welche schon an und für sich ein Zeugnis von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch ablegt. Von besonderer Bedeutung sind jedoch vor allem die Angaben über den Übergang solcher schädlich wirkenden Stoffe in die Milch, die mit der Milch dem Säuglinge zugeführt werden können.

Unter solchen Stoffen sind zu nennen: Opium und Morphin, welche nach grösseren Gaben in die Milch übergehen und auf das Kind einwirken sollen. Auch Alkohol soll in die Milch übergehen können, obwohl doch wahrscheinlich nicht in so grosser Menge, dass er eine direkte Wirkung auf den Säugling ausüben könne<sup>3</sup>). Nach Fütterung mit Schlempe glaubt man ebenfalls das Auftreten von Alkohol in der Milch beobachtet zu haben.

Ursprung des Milchzuckers.

Übergang fremder Stoffe in die Milch.

<sup>1)</sup> MÜNTZ, Compt. rend. 102; BERT u. THIERFELDER, Fussnote 3, S. 515.

<sup>2)</sup> Compt. rend. 138 u. 141.

<sup>3)</sup> Vergl. KLINGEMANN, VIRCHOWS Arch. 126 und ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. 78.

Unter den anorganischen Stoffen hat man Jod, Arsen, Wismut, Antimon, Zink, Blei, Quecksilber und Eisen in der Milch gefunden. Bei Ikterus gehen weder Gallensäuren noch Gallenfarbstoffe in die Milch über.

Unter krankhaften Verhältnissen hat man keine konstanten Veränderungen der Frauenmilch gefunden. In einzelnen Fällen hat man (SCHLOSSBERGER, JOLY und FILHOL)<sup>1</sup>) zwar eine wesentlich abweichende Zusammensetzung beobachtet, aber es lassen sich hieraus keine bestimmten Schlüsse ziehen.

Auch die Veränderungen der Kuhmilch bei Krankheiten sind wenig studiert. Bei Tuberkulose des Euters fand Storch<sup>2</sup>) Tuberkelbazillen in der Milch und er fand ferner, dass die Milch im Verlaufe der Krankheit immer mehr mit einer serösen, dem Blutserum ähnlichen Flüssigkeit verdünnt wird, so dass die Drüse zuletzt statt der Milch nur Blutserum oder eine seröse Flüssigkeit liefert. Die Milch an Rinderpest erkrankter Kühe fand HUSSON<sup>3</sup>) reich an Eiweiss aber bedeutend ärmer an Fett und (in schweren Fällen) Zucker als normale Milch.

Die Milch in Krankheiten.

Durch die Entwickelung von Mikroorganismen kann die Milch eine blaue oder rote Farbe annehmen.

Konkremente in den Ausführungsgängen des Kuheuters hat man nicht selten beobachtet. Sie bestehen überwiegend aus Kalziumkarbonat oder aus Karbonat und Phosphat mit nur einer geringen Menge organischer Substanz.

<sup>1)</sup> SCHLOSSBERGER, Annal. de Chem. u. Pharm. 96; JOLY u. FILHOL, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb., 4. Aufl., S. 439.

<sup>2)</sup> Die fraglichen Analysen finden sich in einem Aufsatze von BANG: Om Tuberkulose i Koens Yver og om tuberkulös Mälk. Nord. med. Arkiv. 16; STORCH, MALYS Jahresber, 14.

<sup>3)</sup> Compt. rend. 78.

## Fünfzehntes Kapitel.

# Der Harn.

Für die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte wie auch für das Wasser und die gelösten Mineralstoffe ist der Harn das wichtigste Exkret des menschlichen Organismus und er muss also in vielen Fällen wichtige Aufschlüsse über den Verlauf des Stoffwechsels, seine Abweichungen in quantitativer und, beim Auftreten von fremden Stoffen im Harne, auch in qualitativer Hinsicht liefern können. Es muss ferner der Harn durch die chemischen und morphologischen Bestandteile, welche er aus Nieren, Harnleitern, Blase und der Harnröhre aufnehmen kann, in mehreren Fällen uns gestatten, den Zustand dieser Organe zu beurteilen. Endlich gibt uns die Harnanalyse auch ein ausgezeichnetes Mittel in die Hände, die Frage zu entscheiden, inwieweit gewisse Heilmittel oder andere in den Organismus eingeführte fremde Substanzen resorbiert und innerhalb desselben chemisch umgewandelt worden sind. Besonders von dem letztgenannten Gesichtspunkte aus hat die Harnanalyse sehr wichtige Aufschlüsse über die Natur der chemischen Prozesse innerhalb des Organismus geliefert, und die Harnanalyse ist deshalb auch nicht nur für den Arzt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, sondern sie ist auch für den Toxikologen und den physiologischen Chemiker von der allergrössten Bedeutung.

Bei dem Studium der Se- und Exkrete sucht man gern die Beziehungen zwischen dem chemischen Bau des absondernden Organes und der chemischen Zusammensetzung des von ihm abgesonderten Produktes zu erforschen. Mit Rücksicht auf die Nieren und den Harn hat die Forschung jedoch bis jetzt in dieser Hinsicht nur äusserst wenig geleistet. Ebenso fleissig wie die anatomischen Verhältnisse der Nieren studiert worden sind, ebenso wenig ist ihre chemische Zusammensetzung Gegenstand mehr eingehender chemischer Untersuchungen gewesen. In den Fällen, in welchen eine chemische Untersuchung der Nieren unternommen wurde, hat sie sich auch im allgemeinen mit dem Organe als solchem und nicht mit dessen anatomisch verschiedenartigen Teilen beschäftigt. Eine Aufzählung der bisher gefundenen chemischen Bestandteile kann also nur einen untergeordneten Wert haben.

Bedeutung der Harnanalyse,

In den Nieren finden sich Eiweisskörper verschiedener Art. Nach Halli-BURTON enthält die Niere kein Albumin, sondern nur bei + 52° C gerinnendes Globulin und ein Nukleoproteid mit 0,37 p. c. Phosphor. Nach L. Lieber-MANN enthält die Niere Lezithalbumin, dem er eine besondere Bedeutung für die Absonderung des sauren Harnes zuschreibt, und nach Lönnberg muzinähnliche Substanz. Diese letztere, welche beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz gibt, gehört hauptsächlich dem Papillarteile an und ist nach LÖNNBERG ein Nukleoalbumin (Nukleoproteid?). Die Kortikalsubstanz ist reicher an einem anderen, nicht muzinähnlichen Nukleoalbumin (Nukleoproteid). welcher Beziehung das letztere zu dem Nukleoproteide HALLIBURTONS steht, ist noch nicht ermittelt worden. Chondroitinschwefelsäure kommt nach K. MÖRNER 1) Chen Fett ist nur in geringer Menge in den Zellen der gewundenen in Spuren vor. Harnkanälchen vorhanden. Unter den Extraktivstoffen der Nieren hat man Purinbasen, ferner Harnstoff und Harnsäure (spurenweise), Glykogen, Leuzin, Inosit, Taurin und Zystin (in der Ochsenniere) gefunden. Die bisher ausgeführten quantitativen Analysen der Nieren haben nur untergeordnetes Interesse. OIDTMANN<sup>2</sup>) fand in der Niere einer alten Frau 810,94 p. m. Wasser, 179,16 p. m. organische und 0,99 p. m. anorganische Substanz.

Die unter pathologischen Verhöltnissen, bei der Hydronephrose, sich ansammelnde Flüssigkeit ist dünnflüssig, von schwankendem, aber im allgemeinen niedrigem spez. Gewicht. Sie ist gewöhnlich strohgelb oder blasser, bisweilen fast farblos. Am häufigsten ist sie klar oder nur schwach trübe von weissen Blutkörperchen und Epithelzellen; in einzelnen Fällen Flüss ist sie aber so reich an Formelementen, dass sie dem Eiter ähnlich wird. Eiweiss kommt bei ben meistens in nur geringer Menge vor. Bisweilen fehlt es ganz; in einzelnen, selteneren Fällen aber ist seine Menge fast ebenso gross wie im Blutserum. Harnstoff kommt, wenn das Parenchym der Niere nur zum Teil atrophisch geworden ist, bisweilen in bedeutender Menge vor; bei vollständiger Atrophie kann er gänzlich fehlen.

## I. Physikalische Eigenschaften des Harnes.

Konsistenz, Durchsichtigkeit, Geruch und Geschmack des Harnes. Der Harn ist unter physiologischen Verhältnissen dünnflüssig und gibt, wenn er nicht zu stark mit Luft geschüttelt wird, einen ziemlich bald verschwindenden Schaum. Der Harn des Menschen und der Fleischfresser, welcher regelmässig sauer reagiert, erscheint, unmittelbar nachdem er gelassen ist, klar und durchsichtig, oft schwach fluoreszierend. Wenn er einige Zeit gestanden hat, enthält der Menschenharn ein leichtes Wölkchen (Nubecula), welches aus soge- Ria nanntem "Schleim" besteht und meistens auch einzelne Epithelzellen, Schleim-tigke körperchen und Uratkörperchen enthält. Bei Gegenwart von grösseren Mengen Uraten (harnsauren Salzen) kann der Harn — wegen der grösseren Schwerlöslichkeit der letzteren bei Zimmer- als bei Körpertemperatur — beim Erkalten sich trüben und einen lehmgelben, gelbgrauen, rosafarbigen oder oft ziegelroten

ń

<sup>1)</sup> HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 18, Suppl. u. 18; LIEBERMANN, PFLÜGERS Arch. 50 u. 54; LÖNNBERG, vergl. MALYS Jahresber. 20; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 6.

<sup>2)</sup> Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb., 4. Aufl., S. 732.

Niederschlag (Sedimentum lateritium) absetzen. Diese Trübung verschwindet wieder bei gelindem Erwärmen. Bei neugeborenen Kindern ist der Harn in den ersten 4-5 Tagen regelmässig von Epithelien, Schleimkörperchen, Harnsäure oder harnsauren Salzen getrübt. Der Harn der Pflanzenfresser ist, wenn er, was regelmässig vorkommt, eine neutrale oder alkalische Reaktion hat, von Karbonaten der alkalischen Erden stark getrübt. Auch der Harn des Menschen kann bisweilen unter physiologischen Verhältnissen alkalisch sein. In diesem Falle ist er auch von Erdphosphaten trübe, und diese Trübung verschwindet zum Unterschiede von dem Sedimentum lateritium beim Erwärmen nicht. Harn hat einen durch Chlornatrium und Harnstoff bedingten salzigen und schwach Der Geruch des Harnes ist eigentümlich aromatisch; bitterlichen Geschmack. die Stoffe, welche denselben bedingen, sind aber unbekannt.

Farbe und Konzen tration

Die Farbe des Harnes ist normalerweise bei einem spez. Gewicht von 1,020 Sie hängt sonst von der Konzentration des Harnes ab und schwankt von blass strohgelb, bei geringem Gehalte an festen Stoffen, zu dunkel rotgelb oder rotbraun bei sehr starker Konzentration. Von der Regel, dass die Intensität der Farbe mit der Konzentration parallel läuft, kommen unter pathologischen Verhältnissen Ausnahmen vor, und eine solche Ausnahme bildet der diabetische Harn, welcher bei grossem Gehalte an festen Stoffen und hohem spez. Gewicht oft eine blassgelbe Farbe hat.

Die Reaktion des Harnes hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Die Fleischfresser sondern in der Regel einen sauren, die Pflanzenfresser einen neutralen oder alkalischen Harn ab. Setzt man einen Fleischfresser auf Pflanzenkost, so kann sein Harn weniger sauer oder neutral werden, während des Harnes umgekehrt der Pflanzenfresser beim Hungern, wenn er also auf Kosten seiner eigenen Fleischmasse lebt, einen sauer reagierenden Harn absondern kann.

Reaktion

Der Harn des gesunden Menschen hat bei gemischter Kost eine saure Reaktion, und die Summe der Säureäquivalente überwiegt also in ihm die Summe der Basenäquivalente. Dies rührt daher, dass bei der physiologischen Verbrennung innerhalb des Organismus aus neutralen Substanzen (Eiweiss u. a.) Säuren, vor allem Schwefelsäure aber auch Phosphorsäure und organische Säuren wie Hippursäure, Harnsäure, Oxalsäure, aromatische Oxysäuren u. a. entstehen. Hieraus folgt dann weiter, dass die saure Reaktion nicht von einer Säure des Harnes allein herrühren kann. Dementsprechend ist auch die gewöhnliche Annahme, dass die saure Reaktion hauptsächlich von zweifach saurem Phosphat herrührt, nicht berechtigt. An der sauren Reaktion sind die verschiedenen Säuren nach Massgabe ihrer Dissoziation beteiligt, indem nämlich nach der Ionentheorie die saure Reaktion eines Gemenges durch die Menge der darin vorhandenen Wasserstoffionen bedingt ist.

Reaktion beim Menschen

> Die Beschaffenheit der Nahrung ist indessen nicht das einzige Moment, welches beim Menschen auf den Säuregrad des Harnes einwirkt, So kann z. B. nach der Aufnahme von Nahrung im Beginn der Magenverdauung, da eine grössere Menge von salzsäurehaltigem Magensaft abgesondert wird, der Harn

. ;

· はかける · しょうだいのから 難けるのはなるのでしている。人のこれをはなる

bisweilen neutral oder sogar vorübergehend alkalisch werden 1). Über den Zeitpunkt, wo die Maxima und Minima der sauren Reaktion auftreten, gehen die Angaben der verschiedenen Forscher leider ziemlich auseinander, was wohl auch Umstander zum Teil von verschiedener Individualität und verschiedenen Lebensverhältnissen Beure beeinft der untersuchten Individuen herrühren dürfte. Bei ganz gesunden Personen beobachtet man nicht selten, dass in den Vormittagsstunden ein neutraler oder sogar alkalischer, von Erdphosphaten trüber Harn abgesondert wird. Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Säuregrad des Harnes ist ebenfalls nicht ganz sicher festgestellt worden. Nach J. HOFFMANN, RINGSTEDT, ODDI und TARULLI und Vozárik soll Muskelarbeit den Säuregrad erhöhen, nach Aducco<sup>2</sup>) dagegen erniedrigen. Starke Schweissabsonderung soll den Säuregrad herabsetzen (Hoff-MANN).

Beim Menschen und namentlich bei den Fleischfressern scheint der Säuregrad des Harnes nicht über eine bestimmte obere Grenze hinaus gesteigert werden zu können, selbst dann nicht, wenn Mineralsäuren oder schwerverbrennliche organische Säuren in grösserer Menge aufgenommen werden. Wenn nämlich der dem Organismus zu diesem Zwecke zur Verfügung stehende Vorrat an Karbonaten der fixen Alkalien nicht mehr ausreicht, um den Säureüberschuss zu binden, so bindet dieser Säureüberschuss das aus dem Eiweiss oder dessen Zersetzungsprodukten abgespaltene Ammoniak, welches in den Harn als Ammoniumsalz übergeht. Bei Pflanzenfressern soll dagegen, wie man allgemein angibt, eine derartige Bindung des Säureüberschusses an Ammoniak nicht oder wenigstens nicht in demselben Umfange<sup>3</sup>) stattfinden, und die Pflanzenfresser sollen dementsprechend bei Säurezufuhr bald zugrunde gehen. wenigstens für das Kaninchen, während nach BAER die Fähigkeit einer derartigen vermehrten Ammoniakausscheidung auch bei Ziegen, Affen und Schweinen besteht und in dieser Hinschicht also kein bestimmter Unterschied zwischen Pflanzen- und Fleischfressern sich vorfindet. Der Säuregrad des Menschenharnes kann dagegen leicht herabgesetzt werden, so dass die Reaktion neutral oder alkalisch wird. Dies findet nach Aufnahme von Karbonaten der fixen Alkalien oder von solchen pflanzensauren Alkalien - zitronensauren und äpfelsauren Alkalien — welche in dem Organismus leicht zu Karbonaten verbrannt Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Resorption alkalischer Transsudate oder bei alkalischer Gärung innerhalb der Blase, kann der Harn alkalisch werden.

Ein Harn, dessen alkalische Reaktion durch fixe Alkalien bedingt ist, hat in diagnostischer Hinsicht eine andere Bedeutung als ein Harn, dessen alkalische Reaktion von der Gegenwart von Ammoniumkarbonat herrührt. Im letzteren

<sup>1)</sup> Widersprechende Angaben findet man bei LINOSSIER, MALYS Jahresber. 27, S. 393.

<sup>2)</sup> HOFFMANN, vergl. MALYS Jahresber. 14, S. 213; RINGSTEDT, ebenda 20, S. 196; ODDI u. TARULLI, ebenda 24; ADUCCO, ebenda 17; VOZÁRIK, PFLÜGERS Arch. 111.

<sup>3)</sup> Vergl. WINTERBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25 und J. BAER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54.

Falle handelt es sich nämlich um eine durch Mikroorganismen bewirkte Zersetzung des Harnstoffes im Harne.

Will man entscheiden, ob die alkalische Reaktion eines Harnes von Amafung des moniak oder fixen Alkalien herrührt, so taucht man ein rotes Lackmuspapier arnes auf in den Harn ein und lässt es dann direkt an der Luft oder in gelinder Wärme amonisk eintrocknen. Rührte die alkalische Reaktion von Ammoniak her, so wird das Papier wieder rot; rührte sie dagegen von fixen Alkalien her, so bleibt es blau.

Bestimmung des Säuregrades. Da die Menge der als zweifach saures Salz vorhandenen Phosphorsäure nach dem oben Gesagten nicht als Mass der Azidität gelten kann, sind die früher zur Bestimmung dieses Teiles der Phosphorsäure vorgeschlagenen Methoden, abgesehen von den ihnen anhaftenden Fehlern, zur Aziditätsbestimmung nicht geeignet.

Nunmehr bestimmt man die Azidität einfach azidimetrisch durch Titration mit  $\frac{N}{10}$  Alkalilauge und Phenolphtalein als Indikator (NAEGELI, HÖBER, FOLIN).

Infolge der Eigenfarbe des Harnes und der Gegenwart von Ammoniumsalzen und alkalischen Erden kann aber diese Methode keine ganz genauen Werte Der grösste Fehler rührt von den alkalischen Erden her, welche bei inzip der Titration mit Lauge als Erdphosphate in wechselnder Menge und von wechselnder Zusammensetzung ausfallen. Diesen Fehler kann man nach Folin durch Zusatz von neutralem Kaliumoxalat, welches den Kalk ausfällt, vermeiden, und hierbei wird auch die störende Wirkung der Ammoniumsalze vermindert. Ganz genaue Resultate gibt dieses Verfahren allerdings nicht.

Die Ausführung ist folgende. 25 ccm Harn werden in einen ERLEN-MEYERschen Kolben (von etwa 200 ccm Raumfang) übergeführt, mit 1-2 Tropfen halbprozentiger Phenolphtaleinlösung versetzt, mit 15-20 g gepulvertem Kaliumoxalat geschüttelt und unmittelbar darauf mit  $\frac{N}{10}$  Natronlauge unter Umschütteln

Ausrung der versetzt, bis eine schwach aber deutlich blassrote Farbe auftritt. titriert den mit Wasser verdünnten Harn ohne Zusatz von Oxalat unter Anwendung von Phenolphtalein als Indikator.

Die Grösse der durch Titration bestimmten Azidität wechselt unter physiologischen Verhältnissen bedeutend, beträgt aber, als Chlorwasserstoffsäure berechnet, beim Menschen pro 24 Stunden etwa 1,5-2,3 g.

Durch die Titration erfährt man die Menge des im Harne vorhandenen, durch Metall substituierbaren Wasserstoffes, also die Azidität im gewöhnlichen älteren Sinne, nicht aber die wahre Azidität, die Ionenazidität, welche die Konzentration der Wasserstoffionen im Harne angibt. Aus ähnlichen Gründen, die oben bei Besprechung der Alkaleszenz des Blutserums (S. 192) angeführt wurden, lässt sich die Ionenazidität nicht durch Titration ermitteln, wogegen sie nach dem Prinzipe der dort angedeuteten elektrometrischen Gaskettenmethode sich bestimmen lässt. Solche Bestimmungen sind von v. Rhorer und von

Bestim mung.

Ionenidität des

<sup>1)</sup> NAEGELI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 80; HÖBER, HOFMEISTERS Beiträge 8; FOLIN. Amer. Journ. of Physiol. 9; Vozárik l. c.

Höber 1) ausgeführt worden. Für normale Harne fand v. Rhorer als Mininum  $4.10^{-7}$ , als Maximum  $76.10^{-7}$  und als Mittel  $30.10^{-7}$ . Höber fand bezw.:  $4.7 \cdot 10^{-7}$ ,  $100 \cdot 10^{-7}$  und  $49 \cdot 10^{-7}$ . Als Mittel enthält also der Harn 30-50 g Wasserstoffionen in 10 Millionen Liter; und da in derselben Menge reinsten Wassers rund 1 g Wasserstoffionen enthalten sind, enthält also der Harn als Mittel 30-50 mal so viel Wasserstoffionen als das Wasser. den Untersuchungen von Höber folgt ferner, dass zwischen der Titrationsazidität und der Ionenazidität keine direkte Beziehung besteht und dass diese zwei Aziditäten voneinander unabhängige Grössen sein können.

Der osmotische Druck des Harnes wechselt selbst unter physiologischen Verhältnissen sehr bedeutend. Als Grenzwerte für die Gefrierpunktsdepression hat eine Anzahl von Forschern  $\Delta = 0.87^{\circ} - 2.71^{\circ}$  C gefunden<sup>2</sup>). Nach reichlicher Wasserzufuhr kann sie jedoch bedeutend niedriger und umgekehrt bei mangelnder Wasserzufuhr bedeutend höher werden.

Osmo Druck Leitfa

Nach BUGARSZKY soll eine bestimmte Beziehung zwischen Gefrierpunktserniedrigung und spez. Gewicht bestehen, indem nämlich  $\frac{\Delta}{s-1}$  = konstant = 75 sein soll. Diese Gleichung, in welcher s das spez. Gewicht bedeutet, hat indessen keine allgemeine Gültigkeit und sie kann nach STEYRER<sup>3</sup>) höchstens für normale Harne annähernd gültig sein. Die Gültigkeit derjenigen Beziehungen, die man (BUGARSZKY) zwischen elektrischer Leitfähigkeit und Aschengehalt des Harnes angenommen hat, scheint auch einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein.

Das spezifische Gewicht des Harnes, welches von dem Verhalten der abgesonderten Wassermenge zu der Menge der festen Harnbestandteile, vor allem des Harnstoffes und Kochsalzes, bedingt ist, kann sehr bedeutend schwanken, ist aber gewöhnlich 1,017-1,020. Nach reichlichem Wassertrinken kann es auf 1,002 herabsinken, während es nach reichlicher Schweissabsonderung oder nach Aufnahme von nur sehr wenig Wasser auf 1,035-1,040 ansteigen kann. Spezifis Bei Neugeborenen ist das spez. Gewicht niedrig, 1,007-1,005. Die Bestimmung Ge des spez. Gewichts hat grosse Bedeutung als Mittel, die Menge der festen Stoffe, welche mit dem Harne den Organismus verlassen, kennen zu lernen, und aus diesem Grunde wird diese Bestimmung auch erst dann von vollem Wert, wenn man gleichzeitig die während einer bestimmten Zeit abgesonderte Harnmenge genau bestimmt. Man soll also die zu verschiedenen Zeiten im Laufe von 24 Stunden gelassenen Harnportionen aufsammeln, zusammenmischen, die gesamte Tagesmenge messen und dann das spez. Gewicht bestimmen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes geschieht am genauesten mittelst des Pyknometers. Für gewöhnliche Fälle kann das spez. Gewicht jedoch mit hinreichender Genauigkeit mittelst des Aräometers bestimmt werden. Oft sind Uromet die im Handel vorkommenden Aräometer, Urometer, von 1,000-1,040 gradiert; bei genaueren Arbeiten ist es jedoch besser, zwei Urometer zu benutzen, von denen das eine von 1,000-1,020 und das andere von 1,020-1,040 gradiert ist.

Bei der Ausführung einer Bestimmung giesst man den klaren, nötigenfalls filtrierten Harn, welcher, wenn er ein Uratsediment enthält, erst zur Lösung des

<sup>1)</sup> v. RHORER, PFLÜGERS Arch. 86; HÖBER l. c.

<sup>2)</sup> Vergl. STRAUSS, Zeitschr. f. klin. Med. 47.

<sup>3)</sup> BUGARSZKY, PFLÜGERS Arch. 68; STEYRER, HOFMRISTERS Beiträge 2.

Sedimentes gelinde erwärmt wird, in einen trockenen Glaszylinder mit der Vorsicht jedoch, dass kein Schaum sich bildet. Luftblasen und Schaum müssen, wenn sie vorhanden sind, mit einem Glasstabe oder Fliesspapier entfernt werden. Der Zylinder, welcher zu etwa 4,5 mit Harn gefüllt wird, soll so weit sein, dass das Urometer frei in der Flüssigkeit schwimmt und an keiner Stelle die Wand berührt. Zylinder und Aräometer sollen beide trocken oder vorher mit dem Harne aus-, bezw. abgespült worden sein. Bei dem Ablesen bringt man das Auge in eine Ebene mit dem unteren Flüssigkeitsrande - was erreicht ist, soagdeen bald man den hinteren Rand der Flüssigkeitsoberfläche gerade nicht mehr sieht - und liest dann die Stelle ab, wo diese Ebene die Skala schneidet. Bei nicht richtiger Ablesung, sobald das Auge zu tief oder zu hoch liegt, erscheint die Oberfläche der Flüssigkeit in der Form einer Ellipse. Vor dem Ablesen drückt man das Urometer mit dem Finger um einige Teilstriche tiefer in den Harn herab, lässt es wieder aufsteigen und wartet mit dem Ablesen bis es ruhig steht.

Jedes Urometer ist bei einer bestimmten Temperatur gradiert, welche auf dem Instrumente, wenigstens auf besseren Instrumenten, angegeben ist. Kann man nun mit der Ausführung der Bestimmung nicht warten, bis der Harn diese Temperatur angenommen hat, so muss man folgende Korrektion für die abweichende Temperatur machen. Für je drei Temperaturgrade über der Normaltemperatur muss man dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad zuzählen, agdessp. und für je drei Temperaturgrade unter derselben muss man von dem abgelesenen Werte einen Araometergrad abziehen. Wenn beispielsweise ein für 🚣 150 C gradiertes Urometer in einem Harne von -- 24 °C ein spez. Gewicht von 1,017 anzeigt, ist also das spez. Gewicht bei  $-15^{\circ} \text{ C} = 1,017 + 0,003 = 1,020$ .

Wenn es um sehr genaue Bestimmungen, wie um eine Bestimmung der Dichte bis zur vierten Dezimale sich handelt, bedient man sich eines von LOHN-STEIN 1) konstruierten Urometers. Jolles 2) hat ferner besondere kleine Urometer zur Bestimmung der Dichte, wenn nur kleine Harnmengen, 20-25 ccm, zur Verfügung stehen, konstruiert. Das spez. Gewicht kann auch mittelst der Westphalschen hydrostatischen Wage bestimmt werden.

## II. Organische, physiologische Harnbestandteile.

Der Harnstoff, 
$$\overset{+}{U}_r$$
,  $CON_2H_4$ , =  $CO$  , kann auf verschiedene  $NH_2$ 

Weise synthetisch dargestellt werden, unter anderem, wie WÖHLER 1828 zeigte, durch metamere Umsetzung des Ammoniumisozyanates: CO. N. NH<sub>4</sub> = CO(NH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>. Er entsteht auch bei Zersetzung oder Oxydation von einigen im Tierkörper gefundenen Stoffen wie von Purinkörpern, Kreatin, Arginin, anderen Aminosäuren und Polypeptiden.

Der Harnstoff kommt am reichlichsten im Harne des Fleischfressers und des Menschen, in geringerer Menge in dem der Pflanzenfresser vor. Die Menge desselben im Menschenharne ist gewöhnlich etwa 20-30 p. m. Er ist auch im Harne von Amphibien, Fischen und einigen Vögeln in geringer Menge ge-

<sup>1)</sup> PFLUGERs Arch. 59, Chem. Zontralbl. 1895, 1, 74 und 1896 2, 457.

<sup>2)</sup> Wien, med, Presse Mr. 8, 1897.

funden worden. Im Schweisse kommt Harnstoff in kleiner Menge und im Blute und den meisten tierischen Säften spurenweise vor. In Blut, Leber, Muskeln 1) und Galle<sup>2</sup>) von Haifischen kommt er jedoch sehr reichlich vor. Er findet sich kommens ferner bei Säugetieren in mehreren Geweben oder Organen, wie in Leber, Milz, des Harn-Muskeln u. a., obzwar in nur geringer Menge. Unter pathologischen Verhältnissen, bei gehinderter Exkretion, kann der Harnstoff in vermehrter Menge in tierischen Säften und Geweben auftreten.

Die Menge Harnstoff, welche bei gewöhnlicher gemischter Kost p. 24 Stunden abgesondert wird, beträgt für erwachsene Männer gegen 30 g, für Frauen etwas weniger. Kinder sondern absolut weniger aber relativ, auf das Körpergewicht berechnet, mehr Harnstoff als Erwachsene aus. Die physiologische Bedeutung des Harnstoffes liegt darin, dass dieser Stoff bei Menschen und Fleischfressern in quantitativer Hinsicht das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt der Physiologische Be Umsetzung der Proteinstoffe darstellt. Aus diesem Grunde schwankt auch die deutung des Grösse der Harnstoffausscheidung in hohem Grade mit der Grösse des Eiweissumsatzes und in erster Linie mit der Menge des mit der Nahrung aufgenommenen, resorbierten Eiweisses. Die Harnstoffausscheidung ist am grössten nach einseitiger Fleischnahrung und am geringsten, sogar kleiner als beim Hungern, nach einseitiger Zufuhr von stickstofffreien Stoffen, weil diese den Umsatz des Körpereiweisses herabsetzen.

Fällt das Eiweiss des Körpers einem gesteigerten Verbrauche anheim, so wird die Stickstoffausscheidung regelmässig vermehrt. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Fieber, Vergiftungen mit Arsen, Antimon, Phosphor und anderen Protoplasmagiften, bei verminderter Sauerstoffzufuhr — wie bei starker und anhaltender Dyspnoe, Blutungen, Vergiftungen mit Kohlenoxyd usw. In diesen Fällen nahm man früher ohne weiteres eine vermehrte Harnstoffausscheidung an, indem man nämlich keinen genauen Unterschied zwischen der Harnstoffmenge und der Gesamtstickstoffmenge machte. Die Unzulässigkeit eines derartigen Vorgehens ist durch spätere Untersuchungen völlig dargetan worden. Nachdem nämlich PFLUGER und Bohland gezeigt hatten, dass diejenige Stickstoffmenge, welche im Harne in anderen Verbindungen als im Harnstoff vorkommt, unter physiologischen Verhältnissen sogar 16 p. c., des gesamten Harnstickstoffes betragen kann, hat man seine Aufmerksamkeit immer mehr den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen stickstoffhaltigen Harnbestandteile zugewendet und dabei gefunden, dass dieses Verhältnis unter pathologischen Zuständen sich sehr bedeutend zu ungunsten des Harnstoffes ändern kann. Über das Mischungsverhältnis der Stickstoffsubstanzen im normalen Harne Erwachsener liegen zahlreiche Bestimmungen von Bohland, E. Schultze, Camerer, Voges, Mörner und Sjögvist, Gumlich, Bödtker<sup>3</sup>) u. a. vor. Bei neugeborenen Kindern in dem Alter von

<sup>1)</sup> v. SCHROEDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

<sup>2)</sup> HAMMARSTEN, ebenda 24.

<sup>3)</sup> PELIGER U. BOHLAND, PELUGERS Arch. 38 u. 48; BOHLAND, ebenda 43, SCHULTZE, ebenda 45; CAMERER, Zeitschr. f. Biologie 24, 27 n. 28; Voges, zit. nach Malys Jahresber.

1—7 Tagen hat Sjöqvist ähnliche Bestimmungen ausgeführt. Aus allen diesen Analysen resultieren folgende ungefähre Zahlen, A für Erwachsene und B für neugeborene Kinder. Von dem Gesamtstickstoffe kommen, in Prozenten, auf:

Mengenerhältnis ler stickstoffhalgen Harnbestandteile.

Harn-.ickstoff in

Krank-

A	В
Harnstoff 8491	73— 76
Ammoniak 2-5	7,8— 9,6
Harnsäure 1—3	3,0— 8,5
Übr. N - haltige Subst.	
(Extraktivstoffe) 7-12	7,3—14,7

Auffallend ist die wesentlich verschiedene Relation zwischen Harnsäure, Ammoniak- und Harnstoffstickstoff bei Kindern und Erwachsenen, indem nämlich der Harn jener bedeutend reicher an Harnsäure und Ammoniak und bedeutend ärmer an Harnstoff als der Harn dieser ist. Die absolute Menge des Harnstickstoffes beträgt für den Erwachsenen pro 24 Stunden etwa 10—16 g. In Krankheiten kann die Mischung der Stickstoffsubstanzen wesentlich verändert werden, und namentlich in gewissen Leberkrankheiten hat man eine Verminderung des Harnstoffes und eine Vermehrung des Ammoniaks beobachtet, Verhältnisse, auf die bei Besprechung der Harnstoffbildung in der Leber weiter eingegangen werden soll. Dass die Harnstoffbildung bei herabgesetzter Eiweisszufuhr oder herabgesetztem Eiweissverbrauch vermindert sein muss, liegt auf der Hand. Bei Nierenkrankheiten, welche die Integrität der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stören oder vernichten, kann die Harnstoffausscheidung bedeutend herabgesetzt sein.

t
Verteilung I
les Stickstoffes.

In neuerer Zeit hat man nach dem Vorgange PFAUNDLERS¹) durch Fällung des Harnes mit Phosphorwolframsäure und nähere Untersuchung sowohl des Niederschlages wie des Filtrates die Verteilung des Harnstickstoffes noch weiter zu verfolgen sich bemüht. Man bestimmt: a den Gesamtstickstoff, b den Stickstoff des Phosphorwolframsäureniederschlages und c den Stickstoff in dem Filtrate von der Phosphorwolframsäurefällung. Das letztgenannte Filtrat enthält den Harnstoff, die Hippursäure und andere Stoffe, deren N gewöhnlich als Monoaminosäurenstickstoff bezeichnet wird. Der Harnstoffstickstoff wird gesondert bestimmt. Die von Phosphorwolframsäure gefällten Stoffe sind nicht alle bekannt; zu ihnen gehören aber Harnsäure und Purinbasen, Ammoniak, Kreatinin, Farbstoffe, Diaminosäuren, Diamine und Ptomaine (wenn überhaupt vorhanden), Rhodan, Karbaminsäure, Harnmukoid und Eiweiss. Von diesen Stoffen werden Ammoniak, Harnsäure, Purinbasen und Kreatinin gesondert bestimmt.

Der Harnstoffstickstoff ist regelmässig der unverhältnismässig grösste Teil des Gesamtstickstoffes; aber sonst ist die Verteilung des Stickstoffes eine recht wechselnde. Nach v. Jacksch<sup>2</sup>) kommen im Harne normaler Menschen 1,5 bis höchstens 3 p. c. des Gesamtstickstoffes auf Aminosäurenstickstoff und 5,16 bis

<sup>22.</sup> S. 444; K. MÖRNER u. SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. 2; ferner SJÖQVIST, Nord. Med. Arkiv Jahrg. 1892 Nr. 36 und 1894 Nr. 10; GUMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; BÖDTKER, vergl. MALYS Jahresber. 26.

<sup>1)</sup> PFAUNDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 50.

8,5 p. c, auf Ammoniak und Purinkörper. Andere Forscher haben indessen Vertei andere Werte erhalten, und die Erfahrungen auf diesem Gebiete sind noch nicht zahlreich genug. Sehr grosse Schwankungen scheinen übrigens sowohl im gesunden Zustande wie noch mehr in Krankheiten vorzukommen 1).

Die Entstehung des Harnstoffes im Organismus. Bei den Versuchen, aus Eiweiss durch Oxydation Harnstoff direkt zu erzeugen, hat man zwar etwas Guanidin aber noch nicht ganz unzweifelhaft Harnstoff erhalten. Bei der Hydrolyse der Eiweissstoffe hat man dagegen unter anderen Stoffen auch Arginin, Hydrol welches ebenfalls bei der Trypsinverdauung entsteht, gefunden, und es könnte also auf diesem Wege ein kleiner, je nach der Art der Eiweissstoffe wechselnder Teil des Harnstoffes entstehen (Drechsel, Kossel, vergl. Kap. 2). Die Grösse dieses Teils hat Drechsel zu etwa 10 p. c. des Harnstoffes geschätzt.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Arginin hat bedeutend an Interesse gewonnen, seitdem von Kossel und Dakin die Anwesenheit eines das Arginin unter Harnstoffbildung spaltenden Enzymes, der Arginase, in Leber und anderen Organen entdeckt worden ist. Einen direkten Beweis für die Harnstoffbildung aus Arginin hat später Thompson 2) geliefert. Einführung von Arginin in den Hundekörper, per os oder subkutan, hatte nämlich in seinen Versuchen eine Harnstoffausscheidung zur Folge. Während aber ausserhalb des Körpers bildung nur die Hälfte des Argininstickstoffes als Harnstoff und die andere Hälfte als Ornithin abgespalten wird, entsprach in seinen Versuchen die Harnstoffvermehrung in mehreren Fällen dem allergrössten Teile oder fast dem gesamten eingeführten Argininstickstoff. Es wurde also in diesen Fällen, abgesehen davon, dass das Arginin den Stickstoffumsatz zu steigern schien, wahrscheinlich auch das Ornithin Man könnte dies durch eine Desamidierung des in Harnstoff umgewandelt. Ornithins und eine Harnstoffbildung aus dem abgespaltenen Ammoniak und Kohlensäure erklären.

Durch Alkalieinwirkung kann, wie oben (Kap. 11) erwähnt wurde, aus dem Kreatin Harnstoff entstehen, für einen solchen Ursprung des Harnstoffes im Tierkörper sind jedoch bisher keine Beweise oder schwerwiegende Gründe angeführt worden.

Als besondere Muttersubstanzen des Harnstoffes betrachtet man die Aminosäuren. Durch Versuche von Schultzen und Nencki und Salkowski mit Leuzin und Glykokoll, von Stolte mit mehreren Aminosäuren und von v. KNIERIEM mit Asparagin ist es nämlich bewiesen worden, dass Aminosäuren im Tierkörper zum Teil in Harnstoff übergehen können. Die Untersuchungen von Salaskin mit den drei Aminosäuren Glykokoll, Leuzin und Asparaginsäure haben zudem des H unzweideutig gezeigt, dass die überlebende, mit arteriellem Blut gespeiste Hundeleber die Fähigkeit hat, die obigen Aminosäuren in Harnstoff oder wenigstens

<sup>1)</sup> Man vergl. hierüber G. SATTA, HOFMEISTERS Beiträge 6, wo man auch Literatus angaben findet, und F. ERBEN, Zeitschr. f. Heilkunde 25.

<sup>2)</sup> Kossel u. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; Thompson, Journ. of Physio **82** u. **83**.

in eine nahestehende Substanz umzuwandeln. Zu ähnlichen Resultaten haben auch die Versuche von Loewi mit dem von Richet entdeckten "harnstoffbildenden" Enzyme der Leber und Glykokoll oder Leuzin, wie auch die von Ascoll<sup>1</sup>) geführt, wobei indessen zu bemerken ist, dass die Identität der neugebildeten Substanz mit Harnstoff nicht endgültig bewiesen ist. Inwieweit Aminosäuren, abgesehen etwa von der Verdauung im Darme, bei dem physiologischen Eiweisszerfalle im Tierkörper entstehen, lässt sich allerdings nicht sagen; die Entstehung von Harnstoff aus solchen dürfte man aber nicht leugnen können. Wie die Aminosäuren können auch, wie Abderhalden 2) mit Teruuchi und Babkin gezeigt hat, auch Polypeptide im Tierkörper zu Harnstoff abgebaut werden.

In welcher Weise die Harnstoffbildung zustande kommt, lässt sich nicht sicher sagen; man hat aber teils eine Ammoniakbildung und teils die Bildung von Karbaminsäure angenommen.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Ammoniak ist sicher bewiesen. Es haben nämlich v. Knieriem, Salkowski, Feder, J. Munk, Coranda, Schmiede-BERG und FR. WALTER und HALLERVORDEN, POHL und MÜNZER 3) Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniaksalze im Tierkörper und die Ausscheidung des Ammoniaks unter verschiedenen Verhältnissen unternommen, und diese Untersuchungen, insoferne als sie die Harnstoffbildung berühren, haben gelehrt, dass moniak- nicht nur das Ammoniumkarbonat sondern auch solche Ammoniumsalze, die im Organismus zu Karbonat verbrannt werden, sowohl beim Fleisch- wie beim Pflanzenfresser in Harnstoff sich umsetzen. Dass diese Harnstoffbildung, wenigstens zum Teil, in der Leber stattfindet, hat zuerst v. Schröder 4) durch Versuche an überlebenden Hundelebern, durch welche er mit Ammoniumkarbonat oder Ammoniumformiat versetztes Blut hindurchleitete, gezeigt. Es haben ferner NENCKI, PAWLOW, ZALESKI und SALASKIN 5) gefunden, dass beim Hunde der arnstoff-Gehalt an Ammoniak im Pfortaderblute recht bedeutend grösser als in dem amoniak. Lebervenenblute ist und dass demnach die Leber das ihr zugeführte Ammoniak grösstenteils zurückbehält. Die Harnstoffbildung aus Ammoniak in der Leber ist also eine sichergestellte Tatsache und diese Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbonat ist als eine unter Austritt von Wasser stattfindende Synthese zu betrachten.

Die Annahme einer Abspaltung von Ammoniak aus Aminosäuren stösst

arnstoff salzen.

rnatoffildung.

salzen.

<sup>1)</sup> SCHULTZEN u. NENCKI, Zeitschr. f. Biologie 8; v. KNIERIEM, ebenda 10; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; SALASKIN, ebenda 25; LOEWI, ebenda; STOLTE, HOFMEISTERS Beiträge 5; RICHET, Compt. rend. 118 und Compt. rend. soc. biol. 49; ASCOLI, PFLÜGERS Arch. 72.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>3)</sup> v. Knieriem, Zeitschr. f. Biologie 10; Feder, ebenda 18; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; MUNK, ebenda 2; CORANDA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12; SCHMIEDE-BERG U. WALTER, ebenda 7; HALLERVORDEN, ebenda 10; POHL U. MÜNZER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43.

<sup>4)</sup> Arch, f. exp. Path, u. Pharm. 15; vergl. auch SALOMON, VIRCHOWS Arch, 97.

<sup>5)</sup> Arch, des Scienc, biol, de St. Pétersbourg 4, vergl, ferner Kap, 6, S. 241.

auch nicht auf Schwierigkeiten, da man nunmehr, namentlich auf Grund der im Kapitel 8 erwähnten Untersuchungen, mit Sicherheit weiss, dass Desamidierungen von Aminosäuren im Tierkörper stattfinden können. Das abgespaltene Ammoniak findet hierbei in Blut und Geweben die zur Bildung des Karbonates erforderliche Kohlensäure, und allem Anscheine nach ist hierbei auch Gelegenheit zu Karbamatbildung reichlich vorhanden.

Desami-

Für die schon vor längerer Zeit von Schultzen und Nencki 1) ausgesprochene Ansicht, dass die Aminosäuren mit der Karbaminsäure als Zwischenstufe in Harnstoff übergehen, sprechen mehrere wichtige Beobachtungen. DRECHSEL hat nämlich gezeigt, dass Aminosäuren bei ihrer Oxydation in alkalischer Flüssigkeit ausserhalb des Organismus Karbaminsäure liefern, und aus dem Ammonium-Harnstof karbamate hat er durch elektrische Wechselströme, also durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, Harnstoff darstellen können. Der Nachweis von Karbamat in geringer Menge im Blute ist Drechsel ebenfalls gelungen und er hat später zusammen mit ABEL die Karbaminsäure in alkalischem Pferdeharn Drechsel nahm deshalb die Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat an, und nach ihm kann man sich den Verlauf in folgender Weise, durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, vorstellen.

$$H_4N \cdot O \cdot CO \cdot NH_2 + O = H_2N \cdot O \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O$$
 und Ammouiumkarbamat  $H_2N \cdot O \cdot CO \cdot NH_2 + H_2 = H_2N \cdot CO \cdot NH_2 + H_2O$ 

ABEL und MUIRHEAD<sup>2</sup>) haben später ein reichlicheres Auftreten von Karbaminsäure im Menschen- und Hundeharn nach Einnahme von grösseren Mengen Kalkmilch beobachtet, und endlich ist das regelmässige Vorkommen dieser Säure in normalem, sauer reagierendem Menschen- und Hundeharn von M. NENCKI und HAHN 3) sehr wahrscheinlich gemacht worden. Die zwei letztgenannten Forscher haben ferner durch Beobachtungen an Hunden mit Eckschen Fisteln eine wichtige Stütze für die Ansicht von einer Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbamat geliefert. Bei der Eckschen Fisteloperation wird die Vena portae nahe am Leberhilus untergebunden, an die Vena cava inferior festgenäht und eine Öffnung zwischen beiden Venen etabliert, so dass das Pfortaderblut mit Umgehung der Leber direkt in die Vena cava fliesst. Bei in dieser Weise von Pawlow Entstehu und Massen operierten, mit Fleisch gefütterten Hunden beobachteten Nencki und stoffes at Karbama HAHN heftige Vergiftungssymptome, die fast ganz identisch mit denselben waren, die nach Einführung von Karbamat in das Blut zum Vorschein kamen 4). Diese

F

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 8.

<sup>2)</sup> DRECHSEL, Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissens. 1875 u. Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 12, 16 u. 22; ABEL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891; ABEL u. MUIRHEAD, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81.

<sup>3)</sup> M. HAHN, V. MASSEN, M. NENCKI et J. PAWLOW, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte etc., Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 1.

<sup>4)</sup> ROTHBERGER u. WINTERBERG (Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1) haben indessen die Phänomene bei Fleischvergiftung und bei Karbaminsäureintoxikation nicht identisch gefunden.

Symptome traten auch nach Einführung von Karbamat in den Magen auf, während das in den Magen normaler Hunde eingeführte Karbamat wirkungslos blieb. Da die Verff. ferner die Harne der operierten Hunde reicher an Karbamat als die der normalen fanden, leiten sie die beobachteten Symptome von der Nichtumwandlung des Ammoniumkarbamates in Harnstoff in der Leber her, und sie betrachten das Ammoniumkarbamat als diejenige Substanz, aus welcher in der Säugetierleber der Harnstoff entsteht.

Die Ansicht von der Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat steht natürlich nicht in Widerspruch mit der Ansicht von der Umwandlung des Karbonates in Harnstoff; denn es bildet sich leicht Karbamat aus Kohlensäure und Ammoniak in statu nascendi, und man kann sich ferner vorstellen, dass das Karbonat erst durch Austritt von einem Molekül Wasser in Karbamat sich umsetzt, welches dann durch Austritt von einem zweiten Wassermoleküle in Harnstoff übergeht.

F. Hofmeister 1) hat gefunden, dass bei der Oxydation verschiedener Körper der Fettreihe, unter anderen auch Aminosäuren und Eiweissstoffe, bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff gebildet wird, und er nimmt deshalb auch die Möglichkeit einer Harnstoffbildung durch Oxydationssynthese an. Nach ihm würde bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen ein amidhaltiger Rest COHN<sub>2</sub> in dem Bildungsaugenblicke mit dem bei der Oxydation des Ammoniaks zurückbleibenden Reste NH<sub>2</sub> zu Harnstoff zusammentreten.

Ausser den nun genannten gibt es übrigens auch andere Theorien für die Harnstoffbildung, auf die indessen nicht näber eingegangen werden kann, denn das Wesentliche, was bisher ganz sicher bewiesen wurde, ist eine Harnstoffbildung aus Anmoniakverbindungen und Aminosäuren in der Leber.

Die Leber ist das einzige Organ, in welchem bisher eine Harnstoffbildung direkt nachgewiesen worden ist<sup>2</sup>), und es fragt sich also, welche Bedeutung diese in der Leber stattfindende Harnstoffbildung hat. Wird aller Harnstoff oder die Hauptmenge desselben in der Leber gebildet?

Wenn die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung wäre, hätte man nach der Verödung oder Ausschaltung dieses Organes eine aufgehobene oder, nach mehr kurzdauernden Versuchen, jedenfalls stark herabgesetzte Harnstoffausscheidung zu erwarten. Da ferner wenigstens ein Teil des Harnstoffes in der Leber aus Ammoniakverbindungen entsteht, müsste gleichzeitig eine vermehrte Ammoniakausscheidung zu erwarten sein.

Die an Tieren nach verschiedenen Methoden von Nencki und Hahn, Slosse, Lieblein, Nencki und Pawlow, Salaskin und Zaleski<sup>3</sup>) angestellten

ofmeisters Beobachtungen.

Die Leber und die larnstoffbildung.

<sup>1)</sup> Arch, f. exp. Path. u. Pharm. 37.

<sup>2)</sup> Bezüglich der Untersuchungen von Prevost u. Dumas, Meissner, Voit, Grehant, Gscheidlen u. Salkowski u. a. über die Rolle der Nieren bei der Harnstoffbildung vergl. man v. Schfoeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15 und 19 und Voit, Zeitschr. f. Biologie 4.

<sup>3)</sup> NENCKI u. HAHN, l. c.; SLOSSE, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; LIEBLEIN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33; NENCKI u. PAWLOW, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 5. Vergl. auch v. MEISTER, MALYS Jahresber. 25; SALASKIN u. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.

Ausschaltungs- oder Verödungsversuche haben gelehrt, dass zwar bisweilen eine stark vermehrte Ammoniak, bezw. verminderte Harnstoffausscheidung als Folge der Operation auftritt, dass es aber auch Fälle gibt, in welchen trotz ausgedehnter Leberverödung noch eine mehr oder weniger reichliche Harnstoffbildung stattfindet und bisweilen sogar keine oder wenigstens keine namhafte Änderung in dem Verhältnisse des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff und Harnstoff zum Vorschein kommt. Nach Ausschaltung der Organe der hinteren Körperhälfte, besonders Leber und Nieren, aus dem Kreislaufe fand Kaufmann 1) ferner eine zum Teil nicht unerhebliche Zunahme des Harnstoffes im Blute, und es zeigen diese verschiedenen Beobachtungen, dass bei den untersuchten Tierarten die Leber nicht das einzige Organ der Harnstoffbildung ist.

Zu einem ähnlichen Schlusse führen die von zahlreichen Forschern<sup>2</sup>) an Menschen bei Leberzirrhose, akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung gemachten Erfahrungen. Es geht nämlich aus ihnen hervor, dass in einzelnen Fällen die Mischung der Stickstoffsubstanzen derart verändert wird, dass der Harnstoff nur 50-60 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt, während in anderen Fällen dagegen selbst bei sehr umfangreicher Verödung der Leberzellen eine nicht herabgesetzte Harnstoffbildung mit nicht wesentlich veränderter Relation zwischen Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak fortbestehen kann. selbst in den Fällen, in welchen die Harnstoffbildung relativ herabgesetzt und Harnst die Ammoniakausscheidung bedeutend vermehrt ist, darf man nicht ohne weiteres bildung eine herabgesetzte harnstoffbildende Fähigkeit des Organismus annehmen. vermehrte Ammoniakausscheidung kann nämlich, wie besonders MÜNZER für die akute Phosphorvergiftung dargetan hat, auch daher rühren, dass infolge des abnorm verlaufenden Stoffwechsels Säuren in abnorm grosser Menge gebildet werden, die dann dem später zu erwähnenden Gesetze der Ammoniakausscheidung gemäss, zu Hrrer Neutralisation eine grössere Ammoniakmenge in Anspruch nehmen. Dass es nach Ausschaltung der Leber zu einer abnormen Säurebildung kommt, ist auch besonders von Salaskin und Zaleski<sup>3</sup>) gezeigt worden.

Man ist also gegenwärtig nicht zu der Annahme berechtigt, dass die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung sei, und über den Umfang und die Bedeutung der Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen in der Leber müssen fortgesetzte Untersuchungen weitere Aufschlüsse geben.

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes. Der Harnstoff kristallisiert in Nadeln oder in langen, farblosen, vierseitigen, oft innen hohlen, wasserfreien, rhombischen Prismen von neutraler Reaktion und kühlendem, salpeter-

<sup>1)</sup> Compt. rend. soc. biol. 46 und Arch. de Physiol. (5) 6.

<sup>2)</sup> Vergl. HALLERVORDEN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12; WEINTRAUD, ebenda 81; MÜNZER, ebenda 33; STADELMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 38; FAWITZKI, ebenda 45; MÜNZER, ebenda 52; FRÄNKEL, Berl. klin. Wochenschr. 1878; RICHTER, ebenda 1896; MÖRNP u. SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. 2 u. SJÖQVIST: Nord. Med. Arkiv 1892; GUMLIC Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; v. NOORDEN, Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels S. 287.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.

Eigenund Reaktionen des

artigem Geschmack. Er schmilzt bei 132° C. Bei gewöhnlicher Temperatur löst er sich in der gleichen Gewichtsmenge Wasser und in fünf Teilen Alkohol. Von siedendem Alkohol erfordert er einen Teil zur Lösung; in wasser- und alkoholfreiem Äther ist er unlöslich, ebenso in Chloroform. Erhitzt man Harnstoff in Substanz in einem Reagenzrohre, so schmilzt er, zersetzt sich, gibt Ammoniak ab und hinterlässt zuletzt einen undurchsichtigen, weissen Rückstand, welcher unter anderem auch Zyanursäure und Biuret enthält und welcher, in Wasser gelöst, mit Kupfersulfat und Alkali eine schön rotviolette Flüssigkeit gibt Harnstoffes. (Biuretreaktion). Beim Erhitzen mit Barytwasser oder Alkalilauge wie auch bei der durch Mikroorganismen vermittelten sogenannten alkalischen Gärung des Harnes spaltet sich der Harnsoff unter Wasseraufnahme in Kohlensäure und Ammoniak. Dieselben Zersetzungsprodukte entstehen auch, wenn der Harnstoff mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt wird. Eine alkalische Lösung von Natriumhypobromit zersetzt den Harnstoff in Stickstoff, Kohlensäure und Wasser nach dem Schema:  $CON_2H_4 + 3NaOBr = 3NaBr + CO_2 + 2H_2O + N_2$ .

Mit konzentrierter Furfurollösung und Salzsäure gibt der Harnstoff in Substanz eine von Gelb durch Grün in Blau und Violett übergehende Färbung. die nach wenigen Minuten prachtvoll purpurviolett wird (Schiffs Reaktion). Nach Huppent<sup>1</sup>) verfährt man am besten so, dass man zu 2 cem einer konzentrierten Furfurollösung 4-6 Tropfen konzentrierter Salzsäure hinzufügt und in dieses Gemenge, welches sich nicht rot färben darf, einen kleinen Harnstoffkristall einträgt. In wenigen Minuten tritt dann die tiefviolette Färbung auf.

Der Harnstoff geht mit mehreren Säuren kristallisierende Verbindungen Unter diesen sind die mit Salpetersäure und Oxalsäure die wichtigsten.

Salpetersaurer Harnstoff, CO(NH3)2. HNO3. Diese Verbindung kristallisiert bei schneller Ausscheidung in dünnen rhombischen oder sechsseitigen, einander oft dachziegelförmig deckenden, farblosen Tafeln, deren spitze Winkeln 820 betragen. Bei langsamer Kristallisation erhält man grössere und dickere rhombische Säulen oder Tafeln. Die Verbindung ist in reinem Wasser ziemlich leicht, in salpetersäurehaltigem Wasser dagegen bedeutend schwerer löslich, und man erhält sie, wenn eine konzentrierte Lösung von Harnstoff mit einem Überschuss von starker, von salpetriger Säure freier Salpetersäure versetzt wird. Beim Erhitzen verflüchtet sich die Verbindung ohne Rückstand,

Diese Verbindung kann auch mit Vorteil zum Nachweis von kleinen Mengen Harnstoff dienen. Man bringt einen Tropfen der konzentrierten Lösung auf ein Objektglas, legt das Deckgläschen auf und lässt von der Seite einen Tropfen Salpetersäure unter dem Deckgläschen hinzutreten. Die Kristallausscheidung beginnt dann an der Stelle, an welcher die Lösung und die Säure ineinander fliessen. Salpetersaure Alkalien können bei Verunreinigung mit anderen Stoffen dem salpetersauren Harnstoff sehr ähnlich kristallisieren, und wenn man auf Harnstoff prüft, muss man deshalb auch stets teils durch Erhitzen der Probe, teils in anderer Weise von der Identität der Kristalle mit salpetersaurem Harnstoff sich überzeugen.

Oxalsaurer Harnstoff, 2.CO(NH2)2.H2C2O4. Diese Verbindung ist schwerlöslicher in Wasser als die Salpetersäureverbindung. Man erhält sie in

Schiffn-Reaktion.

Baurer Harnstoff.

<sup>1)</sup> HUPPERT-NEUBAUEB, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 296.

rhombischen oder sechsseitigen Prismen oder Tafeln durch Zusatz von gesättigter Oxalsaurer Harnstoff. Oxalsäurelösung zu einer konzentrierten Lösung von Harnstoff.

Der Harnstoff geht auch Verbindungen mit Merkurinitrat in welchselnden Verhältnissen ein. Setzt man einer etwa zweiprozentigen Lösung von Harnstoff eine nur sehr schwach saure Merkurinitratlösung zu und neutralisiert das Gemenge annähernd, so erhält man eine Verbindung von konstanter Zusammen- Werbindungen mit setzung, welche auf je zehn Teile Harnstoff 72 Gewichtsteile Quecksilberoxyd enthält. Diese Verbindung liegt der Liebigschen Titriermethode zugrunde. Der Harnstoff verbindet sich auch mit Salzen zu meistens kristallisierenden Verbindungen, so mit Chlornatrium, den Chloriden schwerer Metalle usw. Von Quecksilberchlorid wird eine alkalische, nicht aber eine neutrale Harnstofflösung gefällt.

Wird Harnstoff in verdünnter Salzsäure gelöst und darauf Formaldehyd im Überschuss hinzugegeben, so scheidet sich ein dicker, weisser, körniger, sehr schwer löslicher Niederschlag, dungen mi über dessen Zusammensetzung die Ansichten etwas divergieren 1), aus. Mit Phenylhydrazin gibt Permidien farblose, bei 172 °C schmelzende Verbindung von Phenylsemikarbazid, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH . NH : CONH<sub>2</sub> hydrazin. (JAFFÉ) <sup>2</sup>).

hyd und

Die Methode zur Darstellung des Harnstoffes aus dem Harne ist in den Hauptzügen folgende. Man konzentriert den, nötigenfalls sehr schwach mit Schwefelsäure angesäuerten Harn bei niedriger Temperatur, setzt dann Salpetersäure im Überschuss unter Abkühlen zu, presst den Niederschlag stark aus, zerlegt ihn in Wasser mit eben gefälltem Baryumkarbonat, trocknet im Wasser-bade ein, extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol, entfärbt wenn nötig des Harnmit Tierkohle und filtriert warm. Der beim Erkalten auskristallisierende Harnstoff kann durch Umkristallisieren aus warmem Alkohol gereinigt werden. Aus der Mutterlauge kann man weitere Mengen Harnstoff durch Konzentrieren usw. erhalten. Von verunreinigenden Mineralstoffen reinigt man den Harnstoff durch Auflösung in Alkohol-Ather. Handelt es sich nur um den Nachweis des Harnstoffes im Harne, so ist es genügend, eine kleine Menge Harn auf einem Uhrgläschen zu konzentrieren und nach dem Erkalten mit überschüssiger Salpetersäure zu versetzen. Man erhält dann einen Kristallbrei von salpetersaurem Harnstoff.

Quantitative Bestimmung des Gesamtstickstoffes und Harnstoffes im Harne.

Unter den zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes benutzten Methoden ist die von Kjeldahl am meisten zu empfehlen. Da aber die Liebigsche Methode der Harnstoffbestimmung, die ebenfalls eine Methode zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes ist, von den Ärzten, denen die zu einer Kjeldahl-Bestimmung nötigen Lokale, Apparate und Geräte nicht immer zur Verfügung stehen, noch vielleicht hie und da benutzt wird, muss auch über diese Methode hier berichtet

Die KJELDAHLsche Methode besteht darin, dass man durch Erwärmen mit hinreichend konzentrierter Schwefelsäure sämtlichen Stickstoff der organi- Methode schen Substanzen in Ammoniak überführt, das Ammoniak nach Übersättigen Kjeldahl. mit Alkali überdestilliert und in titrierte Schwefelsäure auffängt. Es sind hierzu folgende Rengenzien erforderlich.

<sup>1)</sup> Vergl. TOLLENS u. seine Schüler, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29, S. 2751; GOLD-SCHMIDT, ebenda 29 und Chem. Zentralbl. 1897, 1, S. 33: THOMS, ebenda 2, S. 144 u. 737.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 22.

1. Schwefelsäure. Entweder ein Gemenge von gleichen Volumina reiner, konzentrierter und rauchender Schwefelsäure oder auch eine Lösung von 200 g Phosphorsäureanhydrid in 1 Liter reiner, konzentrierter Schwefelsäure. 2. Salpetersäurefreie Natronlauge von 30-40 p. c. NaOH. Man bestimmt Reagenzien, die zur Neutralisation von 10 ccm des Säuregemenges erforderliche Menge dieser Lauge. 3. Metallisches Quecksilber oder reines gelbes Quecksilberoxyd. (Der Zusatz hiervon erleichtert und beschleunigt die Zerstörung der organischen Substanz.) 4. Eine Schwefelkaliumlösung von 4 p. c., deren Aufgabe es ist, etwa gebildete Quecksilberamidverbindungen, welche bei der Destillation mit Natronlauge ihr Ammoniak nicht vollständig abgeben, zu zersetzen. 5. 1/5 Normal-Schwefelsäure und 1/5 Normal-Kalilauge.

Bei der Ausführung einer Bestimmung gibt man genau abgemessene 5 cem des filtrierten Harnes in einen langhalsigen, sogen. Kjeldahl-Kolben, schüttet dann in den Kolben einen Tropfen Quecksilber oder etwa 0,3 g Quecksilberoxyd hinein und setzt darauf 10-15 ccm der starken Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt darauf den Inhalt des schief gestellten Kolbens sehr vorsichtig his zu höchstens sehr schwachem Sieden und fährt dann mit dem Erhitzen noch etwa eine Stunde, nachdem das Gemenge farblos geworden ist, fort. dem Erkalten führt man alles, durch sorgfältiges Nachspülen mit Wasser, in Ausführung einen geränmigen Destillierkolben über, neutralisiert den grössten Teil der Säure attimung. mit Natronlauge, gibt dann einige Zinkspäne (zur Vermeidung zu starken Stossens bei der folgenden Destillation) hinein, setzt darauf überschüssige, vorher mit 30-40 ccm der Schwefelkalilösung versetzte Natronlauge hinzu, verbindet möglichst rasch mit dem Destillationsrohr und destilliert bis alles Ammoniak übergegangen ist. Hierbei ist es am sichersten, vor allem im Anfange der Destillation. die Spitze des Abflussrohres etwas in die Säure hineintauchen zu lassen, wobei man durch eine kugelige Erweiterung dieses Rohres ein Zurücksteigen von Säure leicht verhindert. Von der titrierten Säure nimmt man auf je 5 ccm Harn nicht weniger als 25-30 ccm, und nach beendeter Destillation titriert man, unter Anwendung von Rosolsäure, Cochenilletinktur oder Lackmoid als Indikator, mit 1/5 Normal-Natronlauge auf die Säure zurück. Jedes Kubikzentimeter der Säure entspricht 2,8 mg Stickstoff. Der Kontrolle halber macht man immer, um die Reinheit der Reagenzien zu kontrollieren und den durch einen zufälligen Ammoniakgehalt der Luft etwa verursachten Fehler zu eliminieren, einen blinden Versuch mit den Reagenzien allein.

einer verdünnten Lösung von Merkurinitrat unter günstigen Verhältnissen allen Harnstoff als eine Verbindung von konstanter Zusammensetzung ausfällen kann. Als Indikator wird dabei eine Sodalösung oder auch ein dünner Brei von mit Wasser aufgeschlämmtem Natriumbikarbonat benutzt. Ein Überschuss von Merkuri-Prinzip des nitrat gibt hiermit eine gelbe oder gelbbraune Verbindung, während die Harnstoffquecksilberverbindung weiss ist. Die näheren Bedingungen für die volle Brauchbarkeit der Methode sind von Pflüger 1) angegeben worden, und es wird deshalb hier auch nur die Pelügensche Modifikation der Liebigschen Methode beschrieben.

Die Liebigsche Titriermethode gründet sich darauf, dass man mit

Von der Merkurinitratlösung wird auch die Phosphorsäure gefällt, und diese letztere muss deshalb vor der Titrierung durch Zusatz einer Barytlösung zum Harne entfernt werden. Es muss ferner während der Titrierung nach Zusatz der Quecksilberlösung die saure Reaktion durch Zusatz einer Sodalösung in der von PFLUGER näher angegebenen Weise abgestumpft werden. Die zu der Titrierung erforderlichen Lösungen sind also folgende:

Liebigachen Titrier methode.

<sup>1)</sup> PFLÜGER und PFLÜGER u. BOHLAND in PFLÜGERS Arch. 21, 36, 37 u. 40.

 Merkurinitratlösung. Diese Lösung ist für eine 2 proz. Harnstofflösung be-rechnet, und es sollen 20 cem der ersteren 10 cem der letzteren entsprechen. Jedes Kubik-DieMerkurizentimeter der Quecksilberlösung entspricht also 0,010 g Harnstoff. Für das Auftreten der Endreaktion (mit Atkalikarbonat, resp. Bikarbonat) ist jedoch stets ein kleiner Überschuss von HgO in dem Harngemenge notwendig, und infolgedessen muss jedes Kubikzentimeter der Quecksilberlösung 0,0772 statt 0,0720 g HgO enthalten. Die Quecksilberlösung enthält also im Liter 77,2 g HgO.

Man kann die Lösung aus reinem Quecksilber oder aus Quecksilberoxyd durch Auflösen in Salpetersaure bereiten. Die von überschüssiger Saure soweit möglich befreite Lösung verdünnt man durch vorsichtigen Zusatz von Wasser unter Umrühren bis das spez. Gewicht Darstellung bei + 20 ° C 1,10 oder ein wenig höher ist. Man bestimmt dann den Titer der Lösung der Merkurimittelst einer 2 prozentigen Lösung von reinem, über Schweselsaure getrocknetem Harnstoff und verfährt dabei in der unten bei Besprechung des Titrierverfahrens anzusührenden Weise. Man korrigiert darauf die Lösung, wenn sie zu konzentriert ist, durch vorsichtigen Zusatz der erforderlichen Menge Wasser, wenn dies ohne Ausscheidung von basischem Salz geschehen kann, und titriert von neuem. Die Lösung ist richtig, wenn nach Zusatz in einem Strahle von 19,8 eem zu 10 eem der Harnstofflösung und unmittelbar danach folgendem Zusatz der zur fast vollständigen Neutralisation erforderlichen Menge Normalsodalösung (es sind hierzu zwischen 11 und 12 eem oder nur wenig mehr erforderlich) die Endreaktion (nach Zusatz von je 1 10 cem nach dem andern ohne darauffolgende Neutralisation mit Sodalösung) gerade nach Zusatz von 20 cem Queeksilberlösung zum Vorschein kommt.

2. Barytlösung. Diese soll aus 1 Vol. Baryumnitrat- und 2 Vol. Barythydratlösung,

beide bei Zimmertemperatur gesättigt, besiehen.

Barytlosung.

3. Normalsodalösung. Diese Lösung soll im Liter 53 g wasserfreies, reines Natriumkarbonat enthalten. Nach PFLTGER ist es genügend, eine solche Lösung von der Dichte 1,053 zu bereiten. Man bestimmt darauf durch Titration mit einer reinen, 2 prozentigen Harnstoff- Normallösung diejenige Menge Sodalösung, welche zur fast vollständigen Neutralisation der beim sodalösung Titrieren freiwerdenden Säure erforderlich ist. Der Bequembichkeit halber kann man die so für je 10-35 ccm Quecksilberlösung gefundenen Mengen Sodalbsung tabellarisch aufzeichnen.

Bevor man zur Ausführung der Titrierung geht, muss man folgendes beachten. Die Chlorverbindungen des Harnes wirken dadurch störend auf die Titrierung ein, dass sie mit einem Teil der Merkurinitratlösung zu Quecksilberchlorid sich umsetzen, von welchem der Harnstoff nicht gefällt wird. Man entfernt deshalb die Chloride aus dem Harne mit Silbernitratlösung, und dasselbe gilt auch von im Harne etwa vorhandenen Brom- und Jodverbindungen. Ent- Auf die Tihält der Harn Eiweiss in nennenswerter Menge, so muss dieses durch Koagu- trierung lation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, wobei jedoch darauf zu achten ist, wirkende dass die Konzentration und das Volumen des Harnes hierdurch nicht geändert werden. Enthält der Harn infolge einer alkalischen Gärung Ammoniumkarbonat in nennenswerter Menge, so kann diese Titriermethode überhaupt nicht in Anwendung kommen. Ebenso darf der Harn nicht Leuzin, Tyrosin oder von Merkurinitrat fällbare, medikamentöse Stoffe enthalten.

In den Fällen, in welchen der Harn frei von Eiweiss oder Zucker und nicht besonders arm an Chloriden ist, lässt sich aus dem spez. Gewichte des Harnes der Gehalt desselben an Harnstoff und also die zur Titrierung erforderliche ungefähre Menge Merkurinitratlösung ziemlich annähernd abschätzen. Ein spez. Gewicht von 1,010 entspricht also etwa 10 p. m., das spez. Gewicht 1,015 meist etwas weniger als 15 p. m. und das spez. Gewicht 1,015-1,020 etwa wicht und 15-20 p. m. Harnstoff. Bei einem spez. Gewichte, welches höber als 1,020 Gehalt an Harnstoff. ist, enthält der Harn wohl regelmässig mehr als 20 p. m. Harnstoff, und oberhalb dieser Grenze steigt der Harnstoffgehalt viel rascher als das spez. Gewicht, so dass jener bei einem spez. Gewichte von 1,030 über 40 p. m. betragen kann. In einem Fieberharne mit einem spez, Gewichte von mehr als 1,020 finden sich bisweilen 30-40 p. m. Harnstoff oder mehr.

Vorbereitungen zur Titrierung. Ist wegen des gefundenen, hohen spezifischen Gewichtes des Harnes ein grosser Harnstoffgehalt desselben anzunehmen, so verdünnt man erst den Harn mit einer genau abgemessenen Menge

Wasser, so dass der Gehalt an Harnstoff jedenfalls unter 30 p. m. liegt. In einer besonderen Portion desselben Harnes bestimmt man dann nach irgend einer der später anzuführenden Methoden den Gehalt an Chlor und annotiert die hierzu erforderliche Anzahl com Silbernitratlösung. Darauf mischt man eine grössere Menge Harn, z. B. 100 ccm, mit dem halben oder, falls dies zur vollständigen Ausfällung der Phosphorsäure und Schwefelsäure nicht hinreichend sein sollte, dem gleichen Volumen Barytlösung, lässt einige Zeit stehen und filtriert dann durch ein trockenes Filtrum den Niederschlag ab. Von dem Filtrate misst man nun eine passende, etwa 60 ccm des ursprünglichen, bezw. mit Wasser verdünnten Harnes entsprechende Menge ab und neutralisiert genau mit Salpetersäure, welche aus einer Bürette zugesetzt wird, damit die zur Neutralisation erforderliche Menge Säure genau gemessen werden könne. Das neutralisierte Harnbarytgemenge versetzt man darauf mit der zur vollständigen Ausfällung der Chloride erforderlichen, aus der obigen Bestimmung bekannten Menge Silbernitratlösung. Das Gemenge, dessen Volumen also fortwährend genau bekannt ist, filtriert man nun durch ein trockenes Filtrum in eine Flasche hinein und von dem Filtrate misst man zu jeder Titrierung eine, 10 ccm des ursprünglichen (bezw. mit Wasser verdünnten) Harnes entsprechende Menge ab.

usführung rung

Forberei-

ungen für die

Ausführung der Titrierung. Von der Quecksilberlösung lässt man in einem Strahle fast die gesamte Menge, welche nach dem spez. Gewichte zu urteilen als Minimum zugesetzt werden darf, zufliessen und fügt unmittelbar darauf die nach der empirischen Tabelle erforderliche Menge Sodalösung zu. Nimmt das Gemenge dabei eine gelbliche Farbe an, so ist zu viel Quecksilberlösung zugesetzt worden, und man muss eine neue Bestimmung machen. Wenn die Probe dagegen weiss bleibt und wenn ein herausgenommener Tropfen, wenn man ihn auf einer Glasplatte mit schwarzer Unterlage mit einem Tropfen eines dünnen Breies von Natriumbikarbonat anrührt, keine gelbliche Farbe annimmt, so fährt man mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fort, indem man erst je einen halben und später je 0,1 ccm zusetzt und nach jedem Zusatz in folgender Weise prüft. Auf eine Glasplatte mit schwarzer Unterlage bringt man einen Tropfen des Gemenges und neben ihn einen kleinen Tropfen des Bikarbonatbreics. Ist die Farbe nach dem Zusammenfliessen und dem Umrühren beider Tropfen nach einigen Sekunden noch weiss, so muss mehr Quecksilberlösung zugesetzt werden; ist sie dagegen gelblich, so ist man — wenn man nicht durch unvorsichtige Arbeit schon zu viel zugesetzt hat — dem richtigen Werte bis auf einige Zehntel com nahe gekommen. Durch diese annähernde Bestimmung, welche wohl in vielen Fällen für praktische Zwecke genügend sein könnte, hat man also erfahren, wie viel Quecksilberlösung im Minimum der fraglichen Menge Harnfiltrat zugesetzt werden muss, und man schreitet nun zu der endgültigen Bestimmung.

Man misst also wieder eine, 10 ccm des ursprünglichen Harnes entsprechende Menge Filtrat ab, lässt dieselbe Menge Quecksilberlösung, welche im vorigen Versuche bis zur Endreaktion verbraucht wurde, in einem Strahle zufliessen und setzt unmittelbar danach die entsprechende Menge Sodalösung zu, wobei die Mischung nicht direkt die Endreaktion zeigen darf. Von der Quecksilberlösung setzt man dann je 0,1 ccm nach dem andern ohne Neutralisation mit Normalsodalösung zu, bis ein aus der Mischung genommener Tropfen in nsführung Berührung mit Sodalösung gelb wird. Erhält man schon nach Zusatz von 0,1-0,2 ccm diese Endreaktion, so kann man die Titrierung als beendet betrachten. Ist dagegen eine grössere Menge erforderlich, so muss man mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fortfahren, bis die Endreaktion mit einer Lösung von einfachem Karbonat erhalten wird, und dann eine neue Titrierung mit Zu-

satz in einem Strahle von der zuletzt verbrauchten gesamten Menge Quecksilberlösung wie auch der entsprechenden Menge Normalsodalösung machen. Ist man auf diese Weise so weit gekommen, dass zur Erhaltung der Endreaktion nur noch 1/10 ccm erforderlich ist, so kann man die Titrieruung als fertig betrachten.

Misst man zu jeder Titrierung eine Menge Harnbarytfiltrat ab, welche 10 ccm Harn entspricht, so wird die Berechnung (da 1 ccm Quecksilberlösung 10 mgm Harnstoff entspricht) sehr einfach. Da indessen die Quecksilberlösung auf eine 2-prozentige Harnstofflösung gestellt ist, das Harnbarytfiltrat dagegen in der Regel ärmer an Harnstoff ist (wenn man von Anfang an einen konzentrierten Harn mit Wasser verdünnt, so kann man den Fehler, welcher aus einem grösseren Harnstoffgehalt als 2 p. c. in dem Filtrate erwächst, leicht vermeiden), so entsteht hierdurch ein Fehler, den man jedoch nach Pflüger in folgender Weise korrigieren kann. Man addiert zu dem für die Titrierung ab-Berech gemessenen Volumen Harnfiltrat (Harnbarytfiltrat nach Neutralisation mit Sal-der B petersäure, Fällung mit Silbernitrat und Filtration) die verbrauchte Menge Titriei Normalsodalösung und zieht von dieser Summe das Volumen der verbrauchten Quecksilberlösung ab. Den Rest multipliziert man mit 0,08 und zieht das Produkt von den verbrauchten com Quecksilberlösung ab. Wenn man z. B. in einem Falle von dem Filtrate (Harnbarytfiltrat + Salpetersäure + Silbernitratlösung) 25,8 ccm abgemessen und bei der Titration 13,8 ccm Sodalösung und 20,5 ccm Quecksilberlösung verbraucht hatte, so erhält man also: 20,5 - {(39,6)  $-20,5) \times 0,08$  = 20,5 - 1,53 = 18,97, und die korrigierte Menge der Quecksilberlösung ist also = 18,97 ccm. Entsprachen in diesem Falle wie gewöhnlich die abgemessenen ccm des Harnbarytfiltrates (in diesem Falle 25,8 ccm) 10 ccm des ursprünglichen Harnes, so war die Harnstoffmenge:  $18,97 \times 0,010 =$ 0.1897 g = 18.97 p. m. Harnstoff.

Von der Quecksilberlösung werden nicht nur der Harnstoff, sondern auch andere stickstoffhaltige Harnbestandteile gefällt. Durch die Titrierung findet man also eigentlich nicht die Menge des Harnstoffes, sondern vielmehr, wie PFLÜGER gezeigt hat, die Gesamtmenge des Harnstickstoffes, in Harnstoff ausgedrückt. Da der Harnstoff 46,67 p. c. N enthält, kann man also aus der gefundenen Harnstoffmenge die Gesamtmenge des Harnstickstoffes berechnen. Die so berechnete Zahl stimmt nach Pflüger mit dem nach Kjeldahls Methode gefundenen Werte für den Gesamtstickstoff gut überein.

Glassmann<sup>1</sup>) hat neulich eine Modifikation der Liebig-Pflüger schen Titriermethode angegeben, deren Prinzip darin besteht, dass der Harnstoff mit überschüssiger Merkurinitratlösung gefällt und das überschüssige Quecksilbersalz dann in dem Filtrate mit Rhodanammonium bestimmt wird.

Unter den zur gesonderten Bestimmung des Harnstoffes vorgeschlagenen zahlreichen Methoden dürfte die Methode von Mörner-Sjögvist, wenn sie mit der Methode von Folin kombiniert wird, das zuverlässigste und gleichzeitig am Best Aus dem Grunde wird hier nur Harns leichtesten ausführbare Verfahren darbieten. diese Methode ausführlicher beschrieben, während bezüglich der anderen Methoden, wie der von Bunsen in ihrer von Pflüger, Bohland und Bleibtreu<sup>2</sup>) abgeänderten Form, auf die ausführlicheren Handbücher hingewiesen wird.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 89.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 38, 48 u. 44.

öq vist.

Prinzip der Methode von Mörner-Sjögvist<sup>1</sup>). Nach dieser Methode scheidet man erst, nach Zusatz von einer Lösung von Chlorbaryum und Barythydrat oder bei Gegenwart von Zucker nach Zusatz von festem Baryumhydroxyd, die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteile, mit Ausnahme von Harnstoff, Ammoniak, Hippursäure, Kreatinin und Spuren von Allantoin, mit Alkohol-Äther aus. In dem eingeengten Filtrate wird, nach dem Austreiben des Ammoniaks, der zzip der Harnstoff nach der KJELDAHLschen Stickstoffbestimmungsmethode bestimmt. In-Mörner- folge der hierbei durch die Anwesenheit von Hippursäure und Kreatinin entstehenden kleinen Fehler sind Modifikationen dieses Verfahrens von SALASKIN und ZALESKI und von Braunstein<sup>2</sup>) ausgearbeitet worden. Am sichersten werden aber diese Fehler nach MÖRNER durch Anwendung der Methode von Folin vermieden.

Prinzip der Methode von Folin<sup>8</sup>). Durch Erhitzen von Harnstoff mit Salzsäure und kristallisiertem Magnesiumchlorid, welches bei 112-115° C in seinem Kristallwasser schmilzt und dann bei etwa 150-155° siedet, kann der asip der Harnstoff vollständig zerlegt werden, während keine in Betracht kommende Zersetzung der Hippursäure und des Kreatinins stattfindet. Das aus dem Harnstoff gebildete Ammoniak wird abdestilliert und titrimetrisch bestimmt. Menge des im Harne vorgebildeten Ammoniaks muss gesondert ermittelt werden.

Bestimmung des Harnstoffes nach Mörner-Sjövist und Folin4). 5 ccm Harn werden mit 1,5 g gepulvertem Baryumhydroxyd versetzt, und nachdem dieses unter Umschwenken so weit als möglich gelöst worden ist, wird mit 100 ccm Alkoholäther (1/3 Vol. Äther enthaltend) gefällt. Am folgenden Tage wird filtriert und der Niederschlag mit Alkohol-Äther ausgewaschen. Aus dem Filtrate wird der Alkohol-Äther bei etwa 55°C (gar nicht über 60°) abdestilliert. Die rückständige Flüssigkeit, mit 2 ccm Salzsäure von 1,124 spez. Gew. (auf 5 ccm Harn) versetzt, wird in einen Kolben von 200 ccm Raumfang sorgfältig übergeführt und auf dem Wasserbade eingetrocknet. Dann wird in dem Kolben nach Zusatz von 20 g kristallisiertem Magnesiumchlorid und 2 ccm konzentrierter Salzsäure unter Anwendung eines passenden Rückflusskühlers 2 Stunden auf dem Drahtnetze über einer kleinen Flamme gekocht. Nach beendetem Kochen wird mit Wasser auf etwa 3/4 bis 1 Liter verdünnt, nach Zusatz von Natronlauge das Ammoniak vollständig überdestilliert und in titrierte Säure aufgefangen. Nach Aufkochen, um CO2 zu entfernen, und Abkühlen des Destillates wird die überschüssige Säure zurücktitriert. Für das im Harne präformierte und das im Magnesiumchloride enthaltene Ammoniak müssen entsprechende Korrektionen gemacht werden.

rnstofflestimmung.

> Wenn man eine gesonderte Bestimmung des präformierten Ammoniaks ausführt, kann sogar eine direkte Verarbeitung des Harnes nach Folin (jedoch nach vorgängigem Eintrocknen des Harnes mit Salzsäure) gute Resultate geben. Bei Gegenwart von Zucker ist jedoch nach MÖRNER die Vorbereitung des Harnes mit Baryumhydroxyd unumgänglich notwendig, weil sonst die aus dem Zucker entstandenen Huminsubstanzen Stickstoff aufnehmen und zurückhalten.

arnstoff-Bestimmung.

<sup>1)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 2 und MÖRNER, ebenda 14, wo man auch die neuere Literatur findet.

<sup>2)</sup> Braunstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81; Salaskin u. Zaleski, ebenda 28.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 36 u. 37.

<sup>4)</sup> Vergl. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol, 14.

Die KNOP-HÜPNERsche Methode 1) gründet sich darauf, dass der Harnstoff durch Einwirkung von Bromlauge (Natriumhypobromit) in Wasser, Kohlensäure (welche von der Lauge absorbiert wird) und Stickstoff, dessen Volumen gemessen wird, sich spaltet (vergl. oben S. 556). von Knop-Diese Methode ist weniger genau als die vorige. Infolge der Leichtigkeit und Geschwindig-keit, mit welcher sie sich ausführen lässt, ist sie dagegen für den Arzt, wenn es nicht auf sehr genaue Resultate ankommt, von nicht zu unterschätzendem Wert. Für praktische Zwecke ist auch eine Menge von verschiedenen Apparaten, welche die Anwendung dieser Methode erleichtern, konstruiert worden.

Für die quantitative Bestimmung des Harnstoffes in Blut oder anderen tierischen Flüssigkeiten wie auch in den Geweben hat Schöndorff eine Methode angegeben, nach welcher erst das Eiweiss und die Extraktivstoffe mit Phosphorwolframsäure-Salzsäuremischung gefällt werden. In den durch Kalk alkalisch gemachten Filtraten wird teils nach dem Erhitzen mit Phosphorsäure auf 150° schöndorf. das gebildete Ammoniak und teils die beim Erhitzen auf 150° entstandene Kohlensäure gesondert bestimmt. Hinsichtlich der dieser Methode zugrunde liegenden Prinzipien wie auch der näheren Details wird auf den Originalaufsatz (PFLUGERS Archiv Bd. 62) hingewiesen. Im übrigen vergleiche man das Handbuch von Hoppe-Seyler-Thierfelder 7. Auflage.

Methode

Als Urein hat OVID MOOR ein Produkt bezeichnet, welches man durch Extraktion des zum Sirup verdampsten Harnes mit absolutem Alkohol und Abscheidung des Harnstoffes mit oxalsäurehaltigem Alkohol oder durch Abkühlen und Alkoholbehandlung in näher angegebener Weise erhält. Das Urein ist ein goldgelbes Öl, welches giftig ist, Permanganat in der Kälte reduziert und die Hauptmasse der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Harnes ausmacht. Dass das Urein ein Gemenge ist, unterliegt wohl keinem Zweifel. Nach MOOR 2) soll ferner der Gehalt des Harnes an Harnstoff nur etwa halb so gross, wie man gewöhnlich angibt, sein, und er hat eine neue Methode zur Bestimmung des wahren Harnstoffgehaltes ausgearbeitet. Die Möglichkeit, dass in dem Harne neben dem Harnstoff auch andere Stoffe vorhanden sein können, welche zusammen mit dem Harnstoffe bestimmt und als Harnstoff berechnet werden, ist allerdings a priori nicht in Abrede zu stellen. Durch die bisher mitgeteilten Untersuchungen können aber die Behauptungen Moors nicht als hinreichend begründet, sondern eher als widerlegt angesehen werden 8).

Urein.

Karbaminsäure  $CH_8NO_2 = CO < _{OH^2}^{NH_2}$ . Diese Säure ist nicht in freiem Zustande, sondern nur als Salze bekannt. Das Ammoniumkarbamat entsteht bei Einwirkung von trockenem Ammoniak auf trockene Kohlensäure. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Eiweiss und mehrere andere stickstoffhaltige organische Körper entsteht ebenfalls Karbaminsäure.

Über das Vorkommen von Karbaminsäure im Menschen- und Tierharn ist schon oben bei der Besprechung der Harnstoffbildung berichtet worden. Für die Erkennung der Säure ist am wichtigsten das in Wasser und Ammoniak lösliche, in Alkohol unlösliche Kalksalz. Die Lösung desselben in Wasser trübt sich beim Stehen, weit rascher aber beim Kochen, und es scheidet sich hierbei Kalziumkarbonat aus. Über die Entstehungsweise der Karbaminsäure Karbaminliegen Untersuchungen von Nolf und von Macleod und Haskins vor. Die letztgenannten säure. haben auch eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung der Karbamate angegeben 1).

Karbaminsäureäthylester (Urethan) kann, wie JAFFE<sup>5</sup>) gezeigt hat, bei der Verarbeitung grösserer Harnmengen durch die gegenseitige Einwirkung von Alkohol und Harnstoff in die alkoholischen Extrakte übergehen.

<sup>1)</sup> KNOP, Zeitschr. f. analyt. Chem. 9; HÖFNER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 8; im übrigen wird auf die reichhaltigen Literaturangaben bei HUPPEET-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 304 u. folg., verwiesen.

<sup>2)</sup> O. MOOB, Bull. Acad. de St. Pétersbourg 14 (auch MALYS Jahresber. 31, S. 415) und Zeitschr. f. Biologie 44 u. 45 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 40.

<sup>8)</sup> Vergl. KULIABKO, MALYS Jahresber. 81, S. 415; ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. \$8; Folin, ebenda 87; Girs, Journ. Amer. chem. Society 25; Haskins, Amer. Journ. of Physiol. 12; LIPPICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

<sup>4)</sup> NOLF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; MACLEOD u. HASKINS, Amer. Journ. of Physiol, 12.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

Kreatinin, C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>8</sub>O = NH : C

N(CH<sub>8</sub>) . CH<sub>2</sub>, ist das Anhydrid des in

Kreatinin, des Mushale markemmenden Kreating. For homest in des Home des Mon

den Muskeln vorkommenden Kreatins. Es kommt in dem Harne des Menschen und einiger Säugetiere vor. Auch in Rinderblut, Milch, obgleich in äusserst kleiner Menge, und in dem Fleische einiger Fische hat man es gefunden.

Die Angabe von St. Johnson, dass das Kreatinin des Harnes von dem durch Säuren aus Kreatin dargestellten verschieden ist, soll nach anderen (TOPPELIUS und POMMEREHNE, WOERNER und THELEN¹) unrichtig sein.

Die Menge des Kreatinins im Menschenharne beträgt nach Neubauer für einen erwachsenen Mann bei normaler Harnmenge in 24 Stunden 0,6-1,3 g oder im Mittel 1 g. St. Johnson<sup>2</sup>) fand 1,7-2,1 g in der Tagesmenge und ähnliche Werte erhielten auch v. Hoogenhuyze und Verploegh<sup>8</sup>). Die Menge des Kreatinins ist nach Folin<sup>4</sup>) bei fleischfreier Diät eine zwar für verschiedene Individuen etwas wechselnde, für dieselbe Person aber konstante Quantität, deren Tagesmenge er nie unter 1 g, oft aber zwischen 1,3-1,7 g fand. Säuglinge sondern ebenfalls Kreatinin, wenn auch nur in geringer Menge, ab (HOOGENHUYZE und Verploegh). Die Menge des Kreatinins ist insoferne von der Nahrung abhängig, als sie von Fleischkost vermehrt wird, sonst ist sie aber nach FOLIN von der Nahrung unabhängig. Das Kreatinin ist nämlich nach ihm das Produkt der endogenen Umsetzung in den Zellen, und seine Menge hängt, was später auch Klercker fand, nicht von der Menge des zugeführten und umgesetzten Nahrungseiweisses ab. Seine Ausscheidung geht also nicht der des Harnstoffes parallel und ist dementsprechend nicht grösser bei sehr eiweissreicher als bei sehr eiweissarmer Nahrung.

Die Angaben über das Verhalten der Kreatininausscheidung zu der Arbeit sind sehr streitig <sup>5</sup>). Nach van Hoogenhuyze und Verploegh, welche nach einer mehr zuverlässigen quantitativen Bestimmungsmetode als ihre Vorgänger arbeiteten, verursacht die Muskelarbeit im allgemeinen keine vermehrte Kreatininausscheidung, und eine solche findet beim Menschen unter dem Einflusse der Arbeit erst dann statt, wenn der Körper gezwungen wird, nur auf Kosten der eigenen Gewebe zu leben. Das Verhalten des Kreatinins in Krankheiten ist wenig bekannt. Bei gesteigertem Stoffwechsel soll die Menge jedoch angeblich vermehrt und bei herabgesetztem Stoffwechsel, wie bei Anämie und Kachexie, vermindert sein.

Das Kreatinin kristallisiert in farblosen, stark glänzenden, monoklinischen Prismen, welche zum Unterschied von den Kreatinkristallen bei 100° C nicht durch Wasserverlust weiss werden. Es löst sich in etwa 11 Teilen kalten

Grösse der Kreatininausscheidung.

Kreatinin und Arbeit,

<sup>1)</sup> STILLINGFLEET JOHNSON, Proceed. Roy. Soc. 42 u. 48; Chem. News 55; TOPPELIUS u. POMMEREHNE, Arch. de Pharm. 234; WOERNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898.

<sup>2)</sup> HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse, 10. Aufl.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

<sup>4)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 18; AF KLERCKER, HOFMEISTERS Beiträge 8.

<sup>5)</sup> Die Literatur hierüber findet man bei HOOGENHUYZE u. VERPLOEGH 1. c.

Wassers, leichter in warmem. In kaltem Alkohol ist es schwer löslich, die An-Kreati gaben über seine Löslichkeit differieren aber sehr<sup>1</sup>). In warmem Alkohol löst es sich leichter. In Äther ist es fast ganz unlöslich. In alkalischer Lösung wird das Kreatinin, besonders leicht in der Wärme, in Kreatin übergeführt.

Kreatinin.

Mit Chlorwasserstoffsäure gibt das Kreatinin eine leichtlösliche, kristallisierende Verbindung. Mit Mineralsäure angesäuerte Kreatininlösungen geben mit Phosphormolybdän- oder Phosphorwolframsäure kristallinische Niederschläge, welche selbst bei starker Verdünnung (1:10000) auftreten (KERNER, HOFMEISTER)<sup>2</sup>). Von Mekurinitratlösung wird das Kreatinin wie der Harnstoff gefällt. Quecksilberchlorid fällt es ebenfalls. Aus einer verdünnten, erst mit Natriumazetat und dann mit Quecksilberchlorid versetzten Lösung scheiden sich nach einiger Zeit gasglänzende Kugeln von der Zusammensetzung 4(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>8</sub>O. HCl. HgO) 3 HgCl, ab (St. Johnson). Unter den Verbindungen des Kreatinins ist diejenige mit Chlorzink, das Kreatininchlorzink, (C, H, N, O), ZnCl, von besonderer Diese Verbindung erhält man, wenn man eine genügend konzentrierte Lösung von Kreatinin in Alkohol mit einer konzentrierten, möglichst schwach sauren Lösung von Chlorzink versetzt. Freie Mineralsäure, welche die Kreati Verbindung löst, darf nicht zugegen sein; ist dies der Fall, so setzt man Natrium-In unreinem Zustande, wie es gewöhnlich aus dem Harne erhalten wird, stellt das Kreatininchlorzink ein sandiges, gelbliches Pulver dar, welches unter dem Mikroskope gesehen aus feinen Nadeln besteht, welche, konzentrisch gruppiert, meistens vollständige Rosetten oder gelbe Kügelchen bilden oder auch zu Büscheln oder mit den kurzen Stielen aneinander gelagerten Pinseln gruppiert sind. Bei langsam stattfindender Kristallisation und bei grösserer Reinheit können mehr deutlich prismatische Kristalle erhalten werden. Die Verbindung ist schwer löslich im Wasser.

Das Kreatinin wirkt reduzierend. Quecksilberoxyd wird zu metallischem Quecksilber reduziert, und es entstehen dabei Oxalsäure und Methylguanidin (Methyluramin). Das Kreatinin reduziert auch Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu einer farblosen löslichen Verbindung, und erst bei anhaltendem Kochen mit überschüssigem Kupfersalz soll freies Oxydul entstehen. Das Kreatinin stört also die Trommersche Zuckerprobe, teils weil es reduzierend wirkt und teils weil es das Kupferoxydul in Lösung halten kann. Die Verbindung mit Kupferoxydul ist in gesättigter Sodalösung nicht löslich, und wenn man in einer kalt gesättigten Sodalösung ein wenig Kreatinin löst und darauf einige Tropfen Fehlingscher Lösung zusetzt, scheidet sich deshalb auch nach dem Er- des Kreatin wärmen auf 50-60° C beim Erkalten die weisse Verbindung flockig aus (Reaktion von MASCHKE) 3). Eine alkalische Wismutlösung (vergl. die Zuckerproben weiter unten) wird dagegen von dem Kreatinin nicht reduziert.

<sup>1)</sup> Vergl. HUPPERT-NEUBAURR 10. Aufl. und HOPPE-SEYLER u. THIERFELDER, Hand buch, 7. Aufl.

<sup>2)</sup> KERNER, PFLÜGERS Arch. 2; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. analyt. Chem. 17.

Setzt man einer verdünnten Kreatininlösung (oder auch dem Harne) einige Tropfen einer frisch bereiteten, stark verdünnten Nitroprussidnatriumlösung (spez. Gewicht 1,003) und dann einige Tropfen Natronlauge zu, so wird die Flüssigkeit rubinrot, aber binnen kurzem wieder gelb (Reaktion von WEYL)1). Neutralisiert man die abgekühlte, gelb gewordene Lösung mit Essigsäure, so scheidet sich nach Umrührung ein kristallinischer Niederschlag von einer Nitrosoverbindung (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>) des Kreatinins ab (Khamm)<sup>2</sup>). Versetzt man dagegen die gelb ireatinins, gewordene Lösung mit überschüssiger Essigsäure und erhitzt, so färbt sie sich erst grünlich und dann blau (SALKOWSKI) 3). Zuletzt entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau. Versetzt man eine Lösung von Kreatinin in Wasser (oder auch Harn) mit etwas wässeriger Pikrinsäurelösung und verdünnter Natronlauge, so tritt sogleich schon bei Zimmertemperatur eine, mehrere Stunden anhaltende rote Färbung auf, welche durch Säurezusatz in Gelb übergeht (Reaktion von JAFFÉ)4). Azeton gibt eine mehr rotgelbe Farbe. Traubenzucker gibt mit dem Reagenze erst in der Wärme eine rote Färbung.

arstellung reatinins.

Farben-

erst Kreatininchlorzink nach der Methode von Neubauer<sup>5</sup>) dar. Man versetzt 1 Liter Harn oder mehr mit Kalkmilch zu alkalischer Reaktion und darauf mit CaCl<sub>2</sub>-Lösung, bis alle Phosphorsäure ausgefällt worden ist. Das Filtrat dampft man nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure zum Sirup ein und mischt diesen noch warm mit 97 prozentigem Alkohol (etwa 200 ccm auf je 1 Liter Harn). Nach etwa 12 Stunden wird filtriert und das neutralisierte Filtrat erst mit ein wenig Natriumazetat und dann mit einer säurefreien Chlorzinklösung von dem spez. Gewicht 1,20 (etwa 2 ccm auf je 1 Liter Harn) versetzt. Nach tüchtigem Umrühren lässt man 48 Stunden stehen, sammelt den Niederschlag auf einem Filtrum und wäscht mit Alkohol aus. Das Kreatininchlorzink löst man dann in heissem Wasser, kocht mit Bleioxydhydrat, filtriert, entfärbt das Filtrat mit Tierkohle, trocknet ein, extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol (welcher das Kreatin ungelöst zurücklässt), verdunstet zur Kristallisation und kristallisiert aus Wasser um.

Zur Darstellung von Kreatinin aus dem Harne stellt man gewöhnlich

Zur Darstellung des Kreatinins aus dem Harne kann man als Fällungsmittel auch Quecksilberchloridlösung verwenden, entweder nach dem Vorgange von Maly oder von St. Johnson<sup>6</sup>).

Das beste Verfahren zur Darstellung des Kreatinins ist nach Folin<sup>7</sup>) folgendes. Das Kreatinin wird zuerst mit Pikrinsäure als das Doppelpikrat von Kreatinin und Kalium nach Jaffé ausgefällt und dann der Niederschlag noch feucht mit KHCO<sub>3</sub> und Wasser zerlegt. Die Lösung, welche das Kreatinin arstellung neben Kaliumkarbonat und kleinen Mengen Verunreinigungen enthält, wird mit Schwefelsäure neutralisiert und das Sulfat mit Alkohol gefällt. Das Kreatinin wird nun in das Chlorzinkdoppelsalz übergeführt und das letztere mit feuchtem

<sup>1)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 11.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. d. med. Wissensch, 1897.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 4.

<sup>4)</sup> Ebenda 10.

<sup>5)</sup> Annal. de Chem. u. Pharm. 119.

<sup>6)</sup> MALY, Annal. d. Chem. u. Pharm. 159; JOHNSON, Proceed. Roy. Soc. 48.

<sup>7)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

Bleihydroxyd zerlegt. Nach Entfernung des Bleies enthält die Lösung ein Gemenge von Kreatinin und Kreatin, welch letzteres durch 48-stündiges Erwärmen mit Normal-Schwefelsäure vollständig in Kreatinin übergeführt wird. Nach genauer Neutralisation mit Barythydratlösung wird zur Kristallisation konzentriert.

Die quantitative Bestimmung des Kreatinins geschah bisher allgemein nach der zur Darstellung desselben verwendeten Neubauerschen Methode, am einfachsten mit den von Salkowski1) angegebenen Modifikationen. Von dem eiweissfreien (bezw. durch Sieden mit Saurezusatz von Eiweiss befreiten) und zuckerfreien (bezw. mit Hefe vergärten) Harne macht man 240 ccm im Masszylinder mit Kalkmilch alkalisch, fällt mit CaCl, und füllt auf 300 cem auf. Vom Filtrate misst man 250 ccm (= 200 ccm Harn) ab, macht sehr schwach sauer mit Essigsäure, verdampft auf etwa 20 ccm, neutralisiert mit Soda, rührt mit demselben Volumen absolutem Alkohol durch und führt dann alles ganz tive Bestimvollständig (durch Nachspülen der Schale mit Alkohol) in einen 100 ccm fassen- mung nach den Masskolben, welcher vorher etwas Alkohol enthält, über. Nach hinreichen-Salkowski. dem Umschütteln und vollständigem Erkalten füllt man mit absolutem Alkohol genau bis zur Marke auf und lässt 24 Stunden stehen. Von dem Filtrate giesst man 80 ccm (= 160 ccm Harn) in ein Becherglas, setzt 0,5-1 ccm Chlorzinklösung hinzu und lässt das Becherglas, mit einer Glasplatte bedeckt, zwei bis drei Tage an einem kühlen Orte stehen. Den Niederschlag sammelt man auf einem kleinen, trockenen, vorher gewogenen Filtrum, wobei das Filtrat zum Nachspülen der Kristalle benutzt wird. Nach vollständigem Abtropfen aller Flüssigkeit wäscht man mit ein wenig Alkohol, bis das Filtrat keine Chlorreaktion mehr gibt, und trocknet bei 100° C. 100 Teile Kreatininchlorzink enthalten 62,44 Teile Kreatinin. Der Sicherheit wegen kann man auch den Gehalt an Zink durch Verdunsten mit Salpetersäure, Glühen, Extraktion des Zinkoxydes mit Wasser (um etwa anwesendes NaCl zu entfernen), Trocknen, Glühen und Wägen bestimmen. 22,4 Teile Zinkoxyd entsprechen 100 Teilen Kreatininchlorzink. Statt der Wägung kann man auch den Stickstoff nach KJELDAHL bestimmen und die Kreatininmenge berechnen.

Zur Bestimmung des Kreatinins hat Folix?) ein kolorimetrisches Verfahren angegeben, welches auf der Jaffeschen Pikrinesäurereaktion basiert und dessen Prinzip das folgende ist. 10 ccm Harn werden in einen Messkolben von 500 ccm Raumfang abgemessen und mit 15 ccm 1,2 prozentiger Pikrinsäurelösung und 5 ccm 10 prozentiger Natronlauge versetzt. Nach Umschütteln und ruhigem Stehen während 5 Minuten wird mit Wasser bis zu 500 ccm aufgefüllt und gemischt. Diese Lösung wird nun im Duboscoschen Kolorimeter mit einer 1/2 Normallösung von Kaliumbichromat verglichen. Die letztgenannte Lösung hat in einer Dicke von 8 mm genau dieselbe Intensität der Farbe, wie eine 8,1 mm dicke Schicht einer Lösung von 10 mgm Kreatinin, welche nach Zusatz von ming nach Folia. 15 ccm Pikrinsäurelösung und 5 ccm Natronlauge bis auf 500 ccm verdünnt worden ist. Die Berechnung ist einfach. Wenn z. B. in einem Falle die Harnprobe in einer 7,2 mm dicken Schicht dieselbe Farbe wie die Chromatlösung in einer 8 mm dicken Schicht gibt, ist der Kreatiningehalt in 10 ccm Harn

 $=\frac{8.1}{7.2} \times 10$  oder 11,25 mgm. Diese Methode ist nicht nur viel einfacher, sondern sie soll auch (Folix, Hoogenhuyze und Verploegh) viel zuverlässiger als die Neubauersche Methode sein.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem, 10 u. 14.

<sup>2)</sup> Ebenda 41.

nthoatinin. Bezüglich anderer Methoden wird auf die Arbeiten von KOLISCH und GREGOR 1) hingewiesen.

Xanthokreatinin.  $C_5H_{10}N_4O$ . Diesen, zuerst von Gautier aus Fleischextrakt dargestellten Stoff hat Monari im Hundeharne nach Injektion von Kreatinin in die Leibeshöhle und ebenso im Harne von Menschen nach mehrere Stunden anhaltenden, anstrengenden Märschen gefunden. Nach Colabanti kommt es in verhältnissmäsig reichlicher Menge im Löwenharne vor. Stadthagen<sup>3</sup>) hält das aus Menschenharn nach Muskelanstrengung isolierte Xanthokreatinin für unreines Kreatinin.

Das Xanthokreatinin stellt schwefelgelbe, cholesterinähnliche, dünne Blättchen von bitterem Geschmack dar. Es löst sich in kaltem Wasser und in Alkohol, liefert eine kristallisierende Verbindung mit Salzsäure und gibt Doppelverbindungen mit Gold- und Platinchlorid. Mit Chlorzink gibt es eine in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung. Es wirkt giftig.

Harnsäure, 
$$\overline{Ur}$$
,  $C_8H_4N_4O_8$ , 2, 6, 8-Trioxypurin =  $\begin{array}{c|cccc} & HN-CO \\ & & C-NH \\ & & HN-C-NH \end{array}$ 

ist von Horbaczewski synthetisch durch Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll und ferner durch Erhitzen von Trichlormilchsäureamid mit überschüssigem Harnstoff dargestellt worden. Behrend und Roosen stellte sie aus Isodialursäure und Harnstoff dar; sie entsteht ferner leicht aus Isoharnsäure auf durch Kochen mit Salzsäure (E. Fischer und Tüllner), und endlich haben E. Fischer und Ach<sup>3</sup>) aus Pseudoharnsäure durch Erhitzen mit Oxalsäure auf 145° Harnsäure darstellen können.

Bei starkem Erhitzen zersetzt sich die Harnsäure unter Bildung von Harnstoff, Zyanwasserstoff, Zyanursäure und Ammoniak. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 170° C spaltet sie sich in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak. Bei einwirkung oxydierender Agenzien findet eine Spaltung und Oxydation statt, und es entstehen dabei entweder Mono- oder Diureide. Bei der Oxydation mit Bleihyperoxyd entstehen Kohlensüure, Oxalsäure, Harnstoff und Allantoin, welch letzteres Glyoxyldiureid ist (vergl. unten). Bei der Oxydation mit Salpetersäure entstehen zunächst in der Kälte Harnstoff und ein Monoureid, der Mesoxalylharnstoff oder das Alloxan: C5H4N4O3 + O + H2O = C4H2N2O4 + (NH2)2CO. Beim Erwärmen mit Salpetersäure liefert das Alloxan Kohlensäure und Oxalylharnstoff oder Parabansäure, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Durch Aufnahme von Wasser geht die Parabansäure in die in dem Harne spurenweise vorkommende Oxalursāure, C3H4N2O4, über, welche ihrerseits leicht in Oxalsäure und Harnstoff sich spaltet. In alkalischer Lösung kann aus der Harnsäure unter Aufnahme von Wasser und Sauerstoff eine neue Säure, die Uroxansäure, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, die dann in Oxonsäure, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> übergehen kann<sup>4</sup>),

- 1) Kolisch, Zentralbl. f. innere Med. 1895; GREGOR, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81.
- 2) GAUTIER, Bull. de l'acad. de méd. (2) 15 u. Bull. de la soc. chim. (2) 48; MONARI MALYS Jahresber. 17; COLASANTI, Arch. ital. de Biologie 15, Fasc. 3; STADTHAGEN, Zeitschr. f. klin. Med. 15.
- 3) HORBACZEWSKI, Monatshefte f. Chem. 6 u. 8; BEHREND u. ROOSEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21; FISCHER u. TÜLLNER, ebenda 35; FISCHER u. ACH, ebenda 28.
- 4) Vergl. Sundwik, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 u. 41, auch Behrend, Annal. d. Chem. u. Pharm. 333.

Zerzungsund dations dukte. entstehen. Die Harnsäure kann auch, wie zuerst von F. und L. Sestini, sowie von GERARD gezeigt wurde, einer bakteriellen Gärung unter Harnstoffbildung Nach Ulpiani und Cingolani<sup>1</sup>) soll die Harnsäure hierbei quantitativ in Harnstoff und Kohlensäure nach der Gleichung: C5H4N4O3 +  $2 H_2O + 3O = 3 CO_2 + 2 CO(NH_2)_2$  zerfallen.

Die Harnsäure kommt am reichlichsten in dem Harne der Vögel und der beschuppten Amphibien vor, bei welchen Tieren die Hauptmasse des Stickstoffes in dieser Form im Harne erscheint. Im Harne der fleischfressenden Säugetiere kommt die Harnsäure häufig vor, fehlt aber bisweilen vollständig. Im Harne der Pflanzenfresser kommt sie regelmässig, obwohl nur spurenweise, in dem Harne des Menschen dagegen in zwar grösserer, aber jedenfalls nur geringer und schwankender Menge vor. Die Harnsäure ist auch spurenweise in mehreren Organen oder Geweben, wie Milz, Lungen, Herz, Pankreas, Leber (besonders bei Vögeln) und Gehirn gefunden worden. Im Vogelblute soll sie regelmässig vorkommen. Im Menschenblute kommt sie unter normalen Verhältnissen höch- der Harnstens spurenweise vor. Unter pathologischen Verhältnissen ist sie in vermehrter Menge im Blute bei Pneumonie und Nephritis, besonders aber bei Leukämie und bisweilen auch bei Arthritis gefunden worden. Harnsäure kommt übrigens in reichlicher Menge in Gichtknoten, gewissen Harnkonkrementen und im Guano Im Harne der Insekten und einiger Schnecken, wie auch in den Flügeln einiger Schmetterlinge, deren weisse Farbe sie bedingt, ist sie auch nachgewiesen worden (Hopkins)<sup>2</sup>).

Die Menge der mit dem Harne ausgeschiedenen Harnsäure ist beim Menschen bedeutenden Schwankungen unterworfen, beträgt aber bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g pro 24 Standen. Das Verhältnis der Harnsäure zum Harnstoff bei gemischter Kost schwankt ebenfalls sehr bedeutend, wird aber Ausscheigewöhnlich als Mittel gleich 1:50 bis 1:70 gesetzt. Bei Neugeborenen und in den ersten Lebenstagen ist die Harnsäureausscheidung relativ reichlicher, und die Relation Harnsäure: Harnstoff hat man gleich 1:6,42-17,1 gefunden.

Während man früher der Eiweissnahrung eine die Harnsäureausscheidung steigernde Wirkung zuschrieb, ist es nunmehr durch die Untersuchungen von HIRSCHFELD, ROSENFELD und ORGLER, SIVÉN, BURIAN und SCHUR 3) und vielen Einfluss des anderen festgestellt worden, dass eine eiweissreiche Nahrung nicht an und für sich, sondern nur in dem Masse, wie sie Nukleine oder Purinkörper enthält, die Harnsäureausscheidung erhöht. Hierdurch erklärt sich auch die recht allgemeine Angabe, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bei vegetabilischer

å

<sup>1)</sup> Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, II, wo auch die anderen Forscher zitiert sind und Zentralbl. f. Physiol. 19.

<sup>2)</sup> Philos. Trans. Roy. Soc. 186, B, S. 661.

<sup>3)</sup> Man vergl. die ausführliche Literaturübersicht bei WIENER, Die Harnsäure in: Ergebnisse d. Physiol, 1. Abt. 1, 1902.

Nahrung kleiner als bei Fleischnahrung ist, wo ihre Menge bis auf 2 g und darüber pro 24 Stunden ansteigen kann 1)-

Über den Einfluss von anderen Umständen wie auch von verschiedenen Stoffen auf die Harnsäureausscheidung sind die Angaben sehr widersprechend, was teils daher rührt, dass die älteren Untersuchungen nach einer ungenauen Methode (der Methode von Heintz) ausgeführt wurden, und teils daher, dass die Grösse der Harnsäureausscheidung auch von individuellen Verschiedenheiten abhängig ist. So gehen z. B. die Angaben über die Wirkung des Wassertrinkens<sup>2</sup>) und die Wirkung der Alkalien<sup>3</sup>) sehr auseinander. Gewisse Arzneimittel, wie Chinin und Atropin, vermindern, andere dagegen, wie das Pilokarpin und, wie es scheint, auch die Salizylsäure<sup>4</sup>), vermehren die Harnsäureausscheidung.

Harnsäureausschei-

dung.

Wirkung verschiede-

ner Um-

stände auf

die Harnsäureausscheidung.

Über das Verhalten der Harnsäureausscheidung in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt. In akuten, mit Krise verlaufenden Krankheiten soll die Harnsäure nach stattgefundener Krise in vermehrter Menge ausgeschieden werden; wogegen die ältere Annahme, dass die Harnsäure im Fieber regelmässig vermehrt werde, vielfach bestritten wird. Ebenso unsicher und einander widersprechend sind die Angaben über die Harnsäureausscheidung bei der Gicht und bei Nephritis. In der Leukämie ist dagegen in den meisten Fällen die Ausscheidung sowohl absolut wie im Verhältnis zu der des Harnstoffes gesteigert, und das Verhältnis zwischen Harnsäure und Harnstoff (Gesamtstickstoff in Harnstoff umgerechnet) kann in der linealen Leukämie sogar auf 1:9 heraufgehen, während es im normalen Zustande nach den Angaben verschiedener Forscher gleich 1:50 bis 70 bis 100 ist<sup>5</sup>).

Die Entstehung der Harnsäure im Organismus. Nachdem Horbaczewski als erster gezeigt hatte, dass aus nukleinreicher Milzpulpa und aus Nukleinen Harnsäure durch Oxydation ausserhalb des Organismus entstehen kann, zeigte er ferner, dass auch das Nuklein nach Einverleibung in den Tierkörper eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirkt. Diese Beobachtungen sind dann durch die Arbeiten einer grossen Anzahl von Forschern bestätigt und erweitert worden, und es steht nunmehr fest, dass Harnsäure sowohl ausserhalb wie innerhalb des Tierkörpers aus Purinbasen entstehen kann, und ferner, dass die nukleinreiche

Harnsäure aus Nukleinen.

<sup>1)</sup> RANKE, Beobacht. u. Vers. über die Ausscheid. der Harnsäure etc., München 1858; MAREN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888; HORBACZEWSKI, Wien. Sitzungsber. 100, Abt. 3. Rücksichtlich der Wirkung verschiedener Kost vergl. man, ausser den oben zitierten Verff., besonders A. HERRMANN, Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genussmitteln etc., Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43, CAMEBER, Zeitschr. f. Biologie 33 und Folin, Amer. Journ. of Physiol. 13.

<sup>2)</sup> Vergl. Schöndorff, Pflügers Arch. 46, wo man die einschlägige Literatur findet.
3) Vergl. Clar, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888; Haig, Journ. of Physiol. 8 und

A. HERRMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 48.

<sup>4)</sup> Vergl. BOHLAND, zit. nach MALYS Jahresber. 26; SCHREIBER u. ZAUDY, ebenda 30.

<sup>5)</sup> Bezüglich der umfangreichen Literatur über die Harnsäureausscheidung in Krankheiten muss auf grössere Werke über innere Krankheiten hingewiesen werden.

Nahrung (namentlich die Thymusdrüse) die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen (Alloxurbasen) erhöht 1). Die ursprüngliche Ansicht von Hor-BACZEWSKI, dass die Nukleine nicht direkt, sondern indirekt durch die von ihnen hervorgerufene Leukozytose mit nachfolgendem Zerfall der Leukozyten die vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, hat man jedoch allgemein verlassen. Nunmehr nimmt man eine direkte Entstehung der Harnsäure aus den Nukleinen durch Überführung der Purinbasen der letzteren in Harnsäure allgemein an.

Den Ursprung der Harnsäure, insoferne als es um ihre Entstehung aus Nukleinbasen sich handelt, hat man also teils in den Nukleinen der zerfallenen Körperzellen und teils in den mit der Nahrung eingeführten Nukleinen oder freien Purinbasen zu suchen. Man kann also mit Burian und Schur?) für die Harnsäure wie für die Harnpurine überhaupt (sämtliche Purinstoffe im Harne, die Harnsäure mit inbegriffen) zwischen einem endogenen und exogenen Ursprunge unterscheiden. Die Menge der endogen entstandenen Harnpurine suchten BURIAN und Schur durch eine sonst völlig hinreichende, aber möglichst purin- Endog freie Nahrung beim Menschen festzustellen, und sie fanden, dass dieser Wert experience für jedes Individuum eine konstante Grösse darstellt, während er dagegen für verschiedene Individuen ein wechselnder ist. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen führen auch die Beobachtungen von Sivén, Rockwood<sup>3</sup>) u. a. Einige Forscher, wie Schreiber und Waldvogel, Loewi, Folin<sup>4</sup>) sind allerdings zu in einzelnen Teilen etwas abweichenden Resultaten gelangt oder geben den Beobachtungen eine andere Deutung. Dies ändert aber nicht das Wesentliche, nämlich, dass die aus Nukleinen stammende Harnsäure teils einen endogenen und teils einen exogenen Ursprung hat und dass die Menge der endogen gebildeten Harnsäure nur äusserst wenig von dem Eiweissgehalte der Nahrung abhängig ist.

Bei dem Menschen und den Säugetieren stammt, wenn nicht alle, jedenfalls die unverhältnismässig grösste Menge der Harnsäure aus dem Nuklein, bezw. den Purinbasen. Diese Harnsäurebildung scheint enzymatischer Natur zu Nachdem die Fähigkeit gewisser Organe, wie Leber und Milz, die Oxy-bildung purine bei Gegenwart von Sauerstoff in Harnsäure umzuwandeln, schon von HORBACZEWSKI, SPITZER und WIENER<sup>5</sup>) gezeigt worden war, haben in neuerer Zeit namentlich Schittenhelm, Burian, Jones und Partridge 6) durch eingehende Untersuchungen gezeigt, dass hierbei verschiedenartige Enzyme zusammenwirken. Durch die zwei Desamidierungsenzyme "Adenase" und "Guanase" werden hier-

<sup>1)</sup> Da der Umfang dieses Buches eine Wiedergabe der zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand nicht gestattet, wird hier auf die Arbeit von WIENEE über die Harnsäure, Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1, 1902, hingewiesen.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 80, 87, 94.

<sup>3)</sup> Amer. Journ. of Physiol. 12.

<sup>4)</sup> SCHREIBER u. VALDVOGEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42; O. LOEWI, ebenda 44 u. 45; FOLIN, Amer. Journ. of Physiol. 13.

<sup>5)</sup> Vergl. Fussnote 1.

<sup>6)</sup> SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 48, 45, 46; BURIAN 48; JONES u. PARTRIDGE, ebenda 42; JONES mit WINTERNITZ, ebenda 44; JONES, ebenda 45.

arnsäure

bei das Adenin und Guanin in Hypoxanthin, bezw. Xanthin übergeführt, und aus den letzteren entstehen durch ein Oxydationsenzym, von Burian "Xanthinoxydase" genannt, die Harnsäure. Die Desamidierungsenzyme scheinen in den meisten Organen vorhanden zu sein, doch bestehen in dieser Hinsicht bei den Tieren gewisse Unterschiede, indem z. B. die Guanase zwar in der Rindermilz, nicht aber in der Schweinemilz vorkommt (Jones und Winternitz). Die Oxydase kommt besonders in Milz (jedoch nicht in Hundemilz nach Schittenhelm) und Leber, aber auch in Muskeln und Lungen vor. Es bestehen jedoch, wie namentlich Schittenhelm<sup>1</sup>) hervorhebt, bei verschiedenen Tierarten sehr grosse Verschiedenheiten, und die Wirksamkeit der Organe verschiedener Tiere ist also einer eingehenden Untersuchung bedürftig.

Bei den Vögeln liegen die Verhältnisse anders als bei Säugetieren. Dass bei den Vögeln ein Teil der Harnsäure aus Purinkörpern entstehen kann, hat v. Mach<sup>2</sup>) gezeigt. Die Hauptmenge der Harnsäure wird aber bei ihnen unzweifelhaft durch eine Synthese gebilbet.

Durch die Zufuhr von Ammoniaksalzen wird die Harnsäurebildung bei Vögeln vermehrt (v. Schröder), und in derselben Weise wirkt bei ihnen auch der Harnstoff (Meyer und Jaffé). Nach Exstirpation der Leber bei Gänsen beobachtete Minkowski eine sehr bedeutende Abnahme der Harnsäureausscheidung, während die Ausscheidung des Ammoniaks in entsprechendem Grade vermehrt war, was für eine Beteiligung des Ammoniaks an der Harnsäurebildung bei Vögeln spricht, Minkowski hat ferner nach der Leberexstirpation auch reichliche Mengen Milchsäure im Harne der Tiere gefunden, und es wird hierdurch wahrscheinlich, dass bei den Vögeln die Harnsäure in der Leber aus Ammoniak und Milchsäure gebildet wird, wenn auch, wie Salaskin und Zaleski und Lang gezeigt haben, das nach der Leberexstirpation Primäre eine vermehrte Milchsäurebildung ist, die ihrerseits zu einer vermehrten Ausscheidung von Ammoniak (als Neutralisationsammoniak) führt. Den direkten Beweis für eine Harnsäurebildung aus Ammoniak und Milchsäure in der Vogelleber haben KOWALEWSKY und SALASKIN<sup>8</sup>) mittelst Durchblutungsversuche an der überlebenden Gänseleber geliefert. Sie beobachteten nämlich eine verhältnismässig reichliche Harnsäurebildung nach Zufuhr von Ammoniumlaktat und in noch höherem Grade nach Als das Material, aus welchem die Harnsäure durch Synthese in der Leber entstehen kann, bezeichnen sie auch nicht nur das Ammoniumlaktat sondern auch die Aminosäuren. Dass die letzteren, wie z. B. Leuzin, Glykokoll und Asparaginsäure, die Harnsäureausscheidung bei Vögeln vermehren können, hat schon früher v. KNIERIEM4) gezeigt. Ob sie aber hierbei erst unter Abspaltung von Ammoniak zerfallen müssen, weiss man noch nicht.

rnsäuredung bei Vögeln.

- 1) Zeitschr, f. physiol. Chem. 46.
- 2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24.
- 8) v. Schroeder, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; Meyer u. Jaffé, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 10; Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21 u. 81; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; Lang, ebenda 32; Kowalewski u. Salaskin, ebenda 83.
  - 4) Zeitschr. f. Biologie 13.

Die Möglichkeit einer Harnsäurebildung mittelst der Milchsäure hat in anderer Weise Wiener 1) bewiesen, nämlich durch Fütterungsversuche an Vögeln mit Harnstoff und Milchsäure und verschiedenen anderen stickstofffreien Sub- Harnsäure stanzen, Oxy-, Keton- und zweibasischen Säuren der aliphatischen Reihe. Am wirksamsten als Harnsäurebildner erwiesen sich zweibasische Säuren mit einer Kette von 3 Kohlenstoffatomen oder deren Ureide, und Wiener ist daher der Ansicht, dass die wirksamen Substanzen erst in zweibasische Säuren übergeführt werden müssen. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes entsteht dann nach ihm das entsprechende Ureid, aus welchem darauf durch Anlagerung eines zweiten Harnstoffrestes die Harnsäure hervorgeht.

synthesen.

Unter den geprüften Substanzen zeigten sich indessen bei Versuchen mit isolierten Or-Unter den geprusten Suostanzen zeigten sien indessen der verstehet alle societatiganen nur die Tartrensäure und deren Ureid, die Dialursäure, als wirksam, und Wiener nimmt deshalb ferner an, dass die anderen Säuren erst durch Oxydation oder Reduktion in Harnsäure-Tartrensäure übergehen müssen. Aus der Milchsäure, CH<sub>3</sub>. CH(OH). COOH, entsteht also synthesen. zuerst Tartronsäure, COOH. CH(OH). COOH. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes würde NII-CO

CHOH und aus der letzteren durch Anlagerung noch eines dann Dialursäure CO zweiten Harnstoffrestes Harnsäure hervorgenen,

Inwieweit eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, lässt sich noch nicht sicher sagen. Wiener hat teils Versuche mitgeteilt, welche eine synthetische Harnsäurebildung in der isolierten Säugetierleber wahrscheinlich machen sollen, und teils hat er an Menschen nach Verfütterung von Milchsäure und Dialursäure eine (allerdings nur geringfügige) Steigerung der Haussäure-Harnsaureausscheidung erzielt. Nach Burlan2) gibt es jedoch keine Beweise für "yathese eine synthetische Harnsäurebildung in der Säugetierleber. Dialursäure und Menschen. Tartronsäure bewirken nach ihm in Auszügen von Rindslebern keine merkliche Harnsäurebildung bei Abwesenheit von Purinbasen; dagegen können sie die enzymatische Purinbasenoxydation beschleunigen und hierauf beruht nach ihm vielleicht eine etwaige Steigerung der Harnsäureausscheidung.

Das Organ der synthetischen Harnsäurebildung bei Vögeln scheint die Leber zu sein; und der Umstand, dass es Minkowski3 gelungen ist, durch Leberexstirpation die Harnsäurebildung aufzuheben, spricht dafür, dass die Leber das einzige bei dieser Synthese beteiligte Organ ist. Falls eine Harnsäuresynthese Organe der auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, hat man auf Grund der Unter-Handauer suchungen von Wiener die Leber wenigstens als eines der hierbei beteiligten Organe zu betrachten. Als Organe der oxydativen Harnsäurebildung aus Nukleinen und Purinbasen hat man wohl in erster Linie Leber, Milz und Muskeln anzusehen, wobei jedoch nicht zu vergessen ist, dass diese Organe bei verschiedenen Tieren in dieser Hinsicht etwas verschieden sich verhalten dürften.

In den Säugetierorganismus eingeführte Harnsäure wird, wie Wöhler und

<sup>1)</sup> HOPMEISTERS Beiträge 2, vergl. such Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 42 und Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1, 1902.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 43.

<sup>3)</sup> I. c.

Frenchs zuerst für den Hund zeigten und mehrere Forscher!) später konstatiert haben, grösstenteils zerstört und mehr oder weniger vollständig in Harnstoff übergeführt. Die Verhältnisse scheinen jedoch hierbei nicht für alle Tiere dieselben zu sein. Beim Kaninchen geschieht nach Wiener der Abbau der Harnsäuredurch das Glykokoll als Zwischenstufe. Über das Verhalten bei Fleischfressern sind die Angaben streitig. Nach einer älteren Ansicht, die auch durch spätere Untersuchungen, namentlich von Salkowski, gestützt worden ist, soll beim Hunde die eingeführte Harnsäure zum Teil als Allantoin ausgeschieden werden, was nach Mendel und Brown auch für die Katze gilt. Die Richtigkeit dieser Ansicht wird allerdings von Wiener, Pohl und Poduschka geleugnet, sie ist aber durch neuere Untersuchungen von Mendel und White?) noch weiter bewiesen worden. Die Möglichkeit einer Harnsäurezersetzung mit Allantoin als Zwischenstufe kann man ebensowenig für den Mensch in Abrede stellen.

Die Zerstörung der Harnsäure scheint nach den zahlreichen hierüber vorliegenden Untersuchungen von Chassevant und Richet, Ascoli, Jacoby, Wiener, Schittenhelm, Burian, Almagia und Pfeiffer<sup>3</sup>) in mehreren Organen, wie Leber Niere, Muskel, Knochenmark, geschehen können, wenn auch die Verhältnisse bei verschiedenen Tieren etwas abweichend sind.

Aus dieser Fähigkeit verschiedener Organe, die Harnsäure zu zerstören, folgt, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure kein sicheres Mass für die gebildete Säure sein kann. Die Annahme liegt nämlich nahe zur Hand, dass die im Körper gebildete Harnsäure ebenso wie die von aussen eingeführte zum Teil zerstört wird. Burian und Schur 1) haben sogar einen Faktor, den sog. "Integrativfaktor", angegeben, mit dem man die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge multiplizieren muss, um die Menge der in derselben Zeit gebildeten Harnsäure finden zu können. Nach ihnen scheiden Karnivoren etwa 1/20—1/30, das Kaninchen ungefähr 1/6 und der Mensch reichlich 1/2 der in die Zirkulation gelangten Harnsäure unverändert aus.

Eigenschaften und Reaktionen der Harnsäure. Die reine Harnsäure ist ein weisses, geruch- und geschmackloses, aus sehr kleinen rhombischen Prismen oder Täfelchen bestehendes Pulver. Die unreine Säure erhält man leicht in etwas grösseren gefärbten Kristallen.

Bei rascher Kristallisation entstehen kleine, nur mit dem Mikroskope sichtbare, anscheinend ungefärbte, dünne, vierseitige rhombische Tafeln, welche durch

" Muss der Harnsäurezorstörung

Abban der Harnsäure.

<sup>1)</sup> WÖHLER u. FRERICHS, Annal. d. Chem. u. Pharm. 65. Im übrigen vergl. man WIENER, Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1.

<sup>2)</sup> WIENER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 40 u. 42 und Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1; Pohl., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48; Poduschka, ebenda 44; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 9; Mendel u. Brown, Amer. Journ. of Physiol. 3; Mendel u. White, ebenda 12.

<sup>3)</sup> CHASSEVANT et RICHET, Compt. rend. soc. biolog. 49; ASCOLI, PFLUGEBS Arch. 72; JACOBY, VIRCHOWS Arch. 157; Wiener, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 42 und Zentralbl. f. Physiol. 18; SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43 u. 45; BURIAN, ebenda 43; ALMAGIA, HOFMEISTERS Beiträge 7; PFEIFFER ebenda.

<sup>4)</sup> PFLUGERS Arch, 87.

Abrundung der stumpfen Winkel oft spulförmig erscheinen. Bisweilen sind die Täfelchen sechsseitig, unregelmässig ausgezogen; in anderen Fällen sind sie rektangulär, mit teils geraden, teils gezackten Seiten und in anderen Fällen wiederum zeigen sie noch mehr unregelmässige Formen, sog. Dumbbells etc. Bei langsam stattfindender Kristallisation, wie z. B. wenn der Harn ein Sediment absetzt oder mit einer Säure versetzt worden ist, scheiden sich grössere, stets gefärbte Kristalle aus. Mit dem Mikroskope betrachtet, erscheinen diese Harnsäure kristalle Kristalle stets gelb oder gelbbraun gefärbt. Die gewöhnlichste Form ist die Wetzsteinform, entstanden durch Abrundung der stumpfen Winkel der rhombi-Die Wetzsteine sind vielfach, zu zweien oder mehreren sich Ausserdem kommen auch Rosetten von kreuzend, miteinander verwachsen. prismatischen Kristallen, unregelmässige Kreuze, braungefärbte, rauhe, Nadeln oder Prismen zerfallende Kristallmassen nebst verschiedenen anderen Formen vor.

Die Harnsäure ist unlöslich in Alkohol und Äther, ziemlich leichtlöslich in siedendem Glyzerin, sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, in 39480 Teilen bei 18° C nach His und Paul. Bei derselben Temperatur sind nach ihnen in der gesättigten Lösung 9,5 p. c. der Harnsäure dissoziiert. Infolge der Zurückdrängung der Dissoziation durch Zusatz einer starken Säure ist die Harnsäure schwerlöslicher bei Gegenwart von Mineralsäuren. Von einer heissen Lösung von Natriumdiphosphat wird die Harnsäure gelöst, und bei Gegenwart von über-Das Löslichkei schüssiger Harnsäure entstehen dabei Monophosphat und saures Urat. Natriumdiphosphat soll nach der gewöhnlichen Ansicht auch ein Lösungsmittel für die Harnsäure im Harne sein, während diese nach Smale nur sehr wenig von dem Monophosphate gelöst wird. Ein wichtiges Lösungsmittel ist nach RUDEL 1) der Harnstoff, eine Angabe, die indessen mit den Beobachtungen von His und Paul nicht im Einklange ist. Die Harnsäure wird nicht nur von Alkalien und Alkalikarbonaten, sondern auch von mehreren organischen Basen, wie Athyl- und Propylamin, Piperidin und Piperazin gelöst. trierter Schwefelsäure wird die Harnsäure ohne Zersetzung gelöst. Von Pikrinsaure wird sie nach Jaffé 2) sehr vollständig aus dem Harne gefällt. Mit Phosphorwolframsäure gibt sie bei Gegenwart von Salzsäure einen schokoladebraunen Niederschlag.

Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet dementsprechend zwei Reihen von Salzen, neutrale und saure. Von den Alkaliuraten lösen sich die neutralen Kalium- und Lithiumsalze am leichtesten, das saure Ammonsalz am schwersten. Die sauren Alkaliurate sind sehr schwerlöslich und scheiden sich aus konzentrierteren Harnen beim Erkalten als Sediment (Sedimentum lateritium) aus. Die Salze mit alkalischen Erden sind sehr schwerlöslich.

Salza

<sup>1)</sup> His jr. u. Paul, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; SMALE, Zentralbl. f. Physiol. 9: RÜDEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 30.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

Wird ein wenig Harnsäure in Substanz in einer Porzellanschale mit ein paar Tropfen Salpetersäure versetzt, so löst sich die Harnsäure unter starker Gasentwickelung beim Erwärmen, und nach dem vollstäudigen Eintrocknen auf dem Wasserbade erhält man einen schön roten Rückstand, welcher bei Zusatz von ein wenig Ammoniak eine (aus purpursaurem Ammon oder Murexid herrührende) schön purpurrote Farbe annimmt. Setzt man statt des Ammoniaks ein wenig Natronlauge (nach dem Erkalten) zu, so wird die Farbe mehr blau oder blauviolett. Diese Farbe verschwindet rasch beim Erwärmen (Unterschied von gewissen Xanthinstoffen). Die nun beschriebene Reaktion nennt man die Murexidprobe.

Murexidprobe.

Reaktion vonDenigès

Wird die Harnsäure durch vorsichtige Salpetersäureeinwirkung in Alloxan übergeführt und die überschüssige Säure vorsichtig verjagt, so erhält man mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und käuflichem (thiophenhaltigem) Benzol eine blaue Färbung (Reaktion von Deniges) 1).

Die Harnsäure reduziert eine alkalische Wismutlösung nicht, reduziert dagegen eine alkalische Kupferoxydhydratlösung. Bei Gegenwart von nur wenig Kupfersalz erhält man dabei einen aus harnsaurem Kupferoxydul bestehenden, weissen Niederschlag. Bei Gegenwart von mehr Kupfersalz scheidet sich rotes Oxydul aus. Die Verbindung der Harnsäure mit Kupferoxydul entsteht ebenfalls, wenn man Kupfersalz in alkalischer Lösung bei Gegenwart von einer hinreichenden Menge Urat mit Glukose oder Bisulfit reduziert.

Reduzierende Eigenschaften.

Schiffs-

Reaktion.

Versetzt man eine Lösung von Harnsäure in alkalikarbonathaltigem Wasser mit Magnesiamixtur und setzt darauf Silbernitratlösung hinzu, so entsteht ein gelatinöser Niederschlag von Silbermagnesiumurat. Bringt man auf Filtrierpapier, welches man vorher mit Silbernitratlösung benetzt hat, einen Tropfen einer Lösung von Harnsäure in kohlensaurem Natron, so entsteht durch Reduktion des Silberoxydes ein braunschwarzer oder, bei Anwesenheit von nur 0,002 mg Harnsäure ein gelber Fleck (Schiffs Reaktion).

Die Ausfällung von freier Harnsäure aus ihren Alkalisalzen durch Säuren kann nach Goto durch Gegenwart von Thyminsäure oder Nukleinsäure mehr oder weniger verhindert werden <sup>2</sup>). Ob dieses Verhalten von physiologischer Bedeutung sei, steht noch dahin.

Darstellung der Harnsäure aus dem Harne. Normalen, filtrierten Harn versetzt man mit Salzsäure, 20—30 ccm Salzsäure von 25 p. c. auf je 1 Liter Harn. Nach 48 Stunden sammelt man die Kristalle und reinigt sie durch Auflösung in verdünntem Alkali, Entfärbung mit Tierkohle und Ausfällung mit Salzsäure. Grössere Mengen Harnsäure erhält man leicht aus Schlangenexkrementen durch Kochen derselben mit verdünnter Kalilauge von 5 p. c., bis kein Ammoniak mehr entweicht. In das Filtrat leitet man Kohlensäure, bis es kaum noch alkalisch reagiert, löst das ausgeschiedene und gewaschene saure Kalilauge und fällt die Harnsäure durch Eingiessen des Filtrates

Darstellung der Harnsäure.

in überschüssige Salzsäure.

<sup>1)</sup> Journ. de Pharm. et de Chim. 18, zit. nach MALYS Jahresber. 18.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 80.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harne. Die ältere, von Heintz herrührende Methode gibt selbst nach der neueren Modifikation derselben ungenaue Resultate und wird deshalb hier nicht weiter besprochen.

Die Methode von Salkowski und Ludwig 1) besteht in den Hauptzügen Method darin, dass man die Harnsäure mit Silbernitratlösung aus dem mit Magnesiamixtur von versetzten Harne fällt und die aus der Silberfällung freigemachte Harnsäure und Lud wägt. Bei Harnsäurebestimmungen nach dieser Methode arbeitet man oft nach folgendem, von E. Ludwig herrührendem Verfahren, welches folgende Lösungen erfordert.

1. Eine ammoniakalische Silbernitratlösung, welche im Liter 26 g Silbernitrat und eine, zur vollständigen Wiederauf lösung des bei Ammoniakzusatz zuerst entstandenen Niederschlages erforderliche Menge Ammoniak enthält. 2. Magnesiamixtur. Man löst 100 g kristallisiertes Chlormagnesium in Wasser, setzt erst so viel Ammoniak hinzu, dass die Flüssigkeit stark danach riecht, und dann eine zur Auflösung des Niederschlages erforderliche Menge Chlorammonium und füllt zuletzt zum Liter auf. 3. Eine Lösung von Schwefelnatrium. Man löst 10 g Ätznatron, welches frei von Salpetersäure und salpetriger Säure ist, in 1 Liter Wasser. Von dieser Lösung wird die Hälfte mit Schwefelwasserstoff vollständig gesättigt und dann mit der anderen Hälfte Wieder vereinigt.

Erforde sungei

Die Konzentration der drei Lösungen ist so gewählt, dass je 10 ccm derselben für 100 ccm Harn vollständig ausreichen.

Von dem filtrierten, eiweissfreien — bezw. durch Aufkochen nach Zusatz einiger Tropfen Essigsäure von Eiweiss befreiten — Harne giesst man in ein Becherglas, je nach der Konzentration des Harnes, 100-200 ccm. In einem anderen Gefässe mischt man dann 10, bezw. 20 ccm Silberlösung mit 10, bezw. 20 ccm Magnesiamixtur und setzt Ammoniak, wenn nötig auch etwas Chlorammonium, bis das Gemenge wieder klar geworden ist, zu. Diese Lösung mischt man nun unter Umrühren mit dem Harne und lässt das Gemenge eine halbe bis eine Stunde ruhig stehen. Nachdem man sich davon überzeugt hat, dass die Lösung Silbersalz im Überschuss enthält, sammelt man den Niederschlag auf einem Saugfiltrum, wäscht mit ammoniakhaltigem Wasser aus und bringt ihn dann mit Hilfe eines Glasstabes und der Spritzflasche, ohne das Filtrum zu beschädigen, in dasselbe Becherglas zurück. Nun erhitzt man 10, bezw. 20 ccm der Schwefelalkalilösung, welche vorher mit ebensoviel Wasser verdünnt worden, zum Sieden, lässt diese Lösung durch das oben erwähnte Filtrum in das Becher- Method glas, welches die Silberfällung enthält, einfliessen, wäscht mit heissem Wasser Salkowe nach und erwärmt, unter Umrühren des Inhaltes, das Becherglas einige Zeit in und Ludt dem Wasserbade. Nach dem Erkalten filtriert man in eine Porzellanschale, wäscht mit heissem Wasser nach, säuert das Filtrat mit etwas Salzsäure an, dampft auf etwa 15 ccm ein, setzt noch einige Tropfen Salzsäure zu und lässt 24 Stunden stehen. Die nach dieser Zeit auskristallisierte, auf einem kleinen, gewogenen Filtrum gesammelte Harnsäure wäscht man mit Wasser, Alkohol, Ather, Schwefelkohlenstoff und wiederum Ather aus, trocknet bei 100-110°C Für je 10 ccm des wässerigen Filtrates muss man der direkt geund wägt. fundenen Harnsäuremenge 0,00048 g zuzählen. Statt des gewogenen Papierfilters ist es besser, eines von Ludwig konstruierten, mit Glaswolle beschickten, in ausführlicheren Handbüchern beschriebenen Glasrohres sich zu bedienen. Zu starkes oder zu langandauerndes Erwärmen mit dem Schwefelalkali ist zu vermeiden, weil sonst ein Teil der Harnsäure zersetzt wird.

Salkowski weicht von diesem Verfahren darin ab, dass er den Harn erst mit Magnesiamixtur (50 ccm auf 200 ccm Harn) fällt, mit Wasser auf 300 ccm

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. 52; PFLÜGERS Arch. 5 und Praktikum der physiol. u. pathol. Chem., Berlin 1893; Ludwig, Wien. med. Jahrb. 1884 und Zeitschr. f. anal. Chem. 24.

erfahren auffüllt, filtriert und vom Filtrate 200 ccm mit 10-15 ccm einer 3 prozentigen nach lkowski. Lösung von Silbernitrat fällt. Den Silberniederschlag schlemmt er in 200 bis 300 ccm mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuerten Wassers auf, zersetzt ihn mit Schwefelwasserstoff, erhitzt zum Sieden, kocht das Schwefelsilber mit Wasser aus, filtriert, konzentriert bis auf wenige Kubikzentimeter, setzt 5-8 Tropfen Salzsäure hinzu und lässt bis zum nächsten Tage stehen.

Die Methode von Hopkins basiert auf der vollständigen Fällbarkeit der Harnsäure als Ammoniumurat, wenn der Harn mit Chlorammonium vollständig gesättigt wird. Die Harnsäure kann entweder, nachdem man sie mit Salzsäure frei gemacht hat, gewogen werden, oder man kann sie in verschiedener Weise, durch Titration mit Kaliumpermanganat oder nach dem KJELDAHLverfahren bestimmen. Es sind mehrere Modifikationen dieser Methode von Folin, Folin und Schaffer, Wörner und Jolles 1) ausgearbeitet worden. Der letztgenannte führt die Harnsäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung in Harnstoff über, dessen Menge dann mit Bromlauge bestimmt wird. Hier soll nur die Methode von Folin-Schaffer beschrieben werden.

erfahren

n Folin-

chaffer.

[ethode von opkins.

> Verfahren von Folin und Schaffer. Zu 300 ccm Harn setzt man 75 ccm einer Lösung, die im Liter 500 g Ammoniumsulfat, 5 g Uranazetat und 60 ccm 10 prozentiger Essigsäure enthält, und filtriert nach fünf Minuten. Durch diesen Zusatz entfernt man einen anderen, unbekannten Harnbestandteil (eine Proteinsubstanz?), der sonst die Harnsäure verunreinigt. Von dem Filtrate werden 125 ccm (= 100 ccm Harn) mit 5 ccm konzentriertem Ammoniak versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und auf dem Filtrum mittels Ammoniumsulfat chlorfrei gewaschen. Man spült dann den Niederschlag mit Wasser (insgesamt 100 ccm) in einen Kolben hinab, setzt 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure hinzu und titriert bei  $60-63^{\circ}$  C mit  $\frac{N}{20}$  Kaliumpermanganatlösung. 1 ccm dieser Lösung entspricht 3,75 mg Harnsäure. Wegen der merkbaren Löslichkeit des Ammoniumurates ist für je 100 ccm Harn eine Korrektur von 3 mg Harnsäure hinzuzufügen.

> Bezüglich der zahlreichen anderen, vorgeschlagenen Methoden der Harnsäurebestimmung wird auf ausführlichere Handbücher, namentlich auf das Werk von Huppert-Neubauer hingewiesen.

Purinbasen (Alloxurbasen). Die im Menschenharne gefundenen Alloxurbasen (Purinbasen) sind Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Adenin, Paraxanthin, Heteroxanthin, Episarkin, Epiguanin, 1-Methylxanthin und Karnin. Das Vorkommen von Guanin und Karnin (nach POUCHET) ist jedoch nach KRÜGER rinbasen, und Salomon 2) nicht sicher erwiesen. Die Menge sämtlicher dieser Stoffe im Harne ist äusserst gering und bei verschiedenen Individuen schwankend. Flatow und Reitzenstein<sup>3</sup>) fanden in der Tagesmenge Hain 15,6—45,1 mg. Vermehrt ist die Menge der Alloxurbasen im Harne regelmässig nach Verfütterung von

<sup>1)</sup> HOPKINS, Journ. of Path. u. Bacteriol. 1893 und Proceed. Roy. Soc. 52; FOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; FOLIN u. SCHAFFER, ebenda 32; WÖRNER, ebenda 29; JOLLES, ebenda 29 und Wien. med. Wochenschr. 1903.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; POUCHET, Contributions à la connaissance des matières extractives de l'urine, Thèse Paris 1880; zit. nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 333 u. 335.

<sup>3)</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

Kernnukleinen oder nukleinreicher Nahrung und nach einem reichlichen Zerfall von Leukozyten. Besonders vermehrt ist ihre Menge oft bei der Leukämie. Über die Menge dieser Stoffe in verschiedenen Krankheiten liegen übrigens eine Menge von Beobachtungen vor, die indessen, infolge der oft unzuverlässigen Bestimmungsmethoden, noch nicht sicher verwertbar sind. Übrigens ist zu bemerken, dass die drei Alloxurbasen, Heteroxanthin, Paraxanthin und 1-Methylxanthin, welche die Hauptmasse der Harnalloxurbasen darstellen, nach den Untersuchungen von Albanese, Bondzynski und Gottlieb, E. Fischer, M. Krüger und G. Salomon und Schmidt 1) aus den in unseren Genussmitteln vorkommenden Stoffen Theobromin, Koffein und Theophyllin im Körper entstehen. Man muss also auch bezüglich der Purinbasen zwischen einem endo- und exogenen Ursprunge derselben unterscheiden 2). Da die vier eigentlichen Nukleinbasen und das Karnin schon in dem vorigen (Kap. 5 und 11) abgehandelt worden sind, bleibt es hier nur übrig, die besonderen Harnpurinstoffe zu besprechen.

es hier nur übrig, die besonderen Harnpurinstoffe zu besprechen.

HN—CO

Heteroxanthin,  $C_6H_6N_4O_2 = 7$ -Monomethylxanthin =  $\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ \end{array}$ Hn—C. N—CH ist zuerst von  $\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ \end{array}$ 

SALDMON im Harne nachgewiesen worden. Das Heteroxanthin ist identisch mit demjenigen Monomethylxanthin, welches nach Verfütterung von Theobromin oder Koffein in den Harn übergeht. In dem Harne eines ausschliesslich mit Fleisch gefütterten Hundes fanden SALOMON und NEUBERG<sup>3</sup>) Heteroxanthin, welches also wahrscheinlich durch Methylierung im Körper entstanden sein dürfte.

Das Heteroxanthin kristallisiert in glänzenden Nadeln und löst sich schwer in kaltem Wasser (1592 T. bei 18°C). Es ist leichtlöslich in Ammoniak und Alkalien. Das kristallisierende Natriumsalz ist in starker Lauge (33 p. c.) unlöslich und löst sich schwer in Wasser. Das Chlorid kristallisiert schön, ist verhältnismässig schwerlöslich und wird von Wasser leicht in die freie Base und Salzsäure zerlegt. Das Heteroxanthin wird gefällt von Kupfersulfat und Bisulfit, Quecksilberchlorid, Bleiessig und Ammoniak und von Silbernitrat. Die Silberverbindung löst sich verhältnismässig leicht in verdünnter, warmer Salpetersäure; sie kristallisiert in kleinen rhombischen Blättchen oder Prismen, oft zu zweien verwachsen und so recht charakteristische, kreuzförmige Figuren bildend. Das Heteroxanthin gibt nicht die Xanthinreaktion, wohl aber die Weidelsche Reaktion besonders nach Fischers Verfahren (vergl. Kap. 5).

Heteroxanthin.

KRÜGER und SALOMON<sup>4</sup>) aus dem Harne isoliert und näher untersucht worden. Es ist in kaltem Wasser schwer, in Ammoniak und Natronlauge leicht löslich und gibt keine schwer lösliche Natriumverbindung. In verdünnten Säuren ist es leicht löslich; aus essigsaurer Lösung kristallisiert es in dünnen, meistens sechsseitigen Blättehen. Das Chlorid wird von Wasser in die Base und Salzsäure zerlegt. Das 1-Methylxanthin gibt kristallisierende Platin-•und Gold-doppelsalze. Es wird nicht von Bleiessig und in reinem Zustande auch nicht von ammonia-

1-Nethylxanthin.

<sup>1)</sup> ALBANESE, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35; BONDZYNSKI u. GOTTLIEB, ebenda 36 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 28; E. FISCHER, ebenda 30, S. 2405; KRÜGER u. SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26; KRÜGER u. SCHMIDT, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 32 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45.

<sup>2)</sup> Vergl. Burian u. Schur, Fussnote 1, S. 494 und Kaufmann u. Mohr, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 74.

<sup>3)</sup> SALKOWSKI-Festschrift, Berlin 1904.

<sup>4)</sup> KRÜGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; mit SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

kalischem Bleiessig gefällt. Mit Ammoniak und Silbernitrat gibt es eine gelatinöse Fällung. Die aus Salpetersäure kristallisierende Silbernitratverbindung stellt zu Rosetten vereinigte Nädelchen dar. Bei der Xanthinprobe mit Salpetersäure gibt es nach Zusatz von Natronlauge Orangefürbung. Gibt die WEIDELsche Reaktion (nach FISCHERS Verfahren) schön. CH<sub>2</sub>. N—CO

Paraxanthin,  $C_7H_8N_4O_2 = 1,7$ -Dimethylxanthin =  $\stackrel{\bullet}{\text{CO}}$   $\stackrel{\bullet}{\text{C}}$ . N.  $\stackrel{\bullet}{\text{CH}}$  Urotheobromin  $\stackrel{\bullet}{\text{HN-C}}$ . N.  $\stackrel{\bullet}{\text{CH}}$  (Thudichum) ist zuerst von Thudichum und Salomon 1) aus dem Harne isoliert worden. Es kristallisiert schön in sechsseitigen Tafeln oder in Nadeln. Die Natriumverbindung kristalli-

siert in rechtwinkligen Tafeln und Prismen und ist wie die Heteroxanthinverbindung in Lauge von 33 p. c. unlöslich. Aus der in Wasser gelösten Natriumverbindung scheidet es sich bei der Neutralisation kristallinisch aus. Das Chlorid ist leicht löslich und wird von Wasser nicht zersetzt. Das Chloroplatinat kristallisiert sehr schön. Quecksilberchlorid fällt erst im Überschuss und nach längerer Zeit. Die Silbernitratverbindung scheidet sich aus heisser Salpetersäure beim Erkalten als weisse, seidenglänzende Kristallbüschel aus. Es gibt die WEIDELsche Reaktion, nicht aber die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Episarkin nennt BALKE einen Purinkörper, welcher in Menschenharn vorkommt. Denselben Stoff hat SALOMON<sup>2</sup>) im Schweine- und Hundeharn wie auch im Harne bei Leukämie ebenfalls beobachtet. Als wahrscheinliche Formel für das Episarkin gibt BALKE C. H. N. O an. Das Episarkin ist fast vollständig unlöslich in kaltem Wasser, löst sich schwer in heissem, kann aber aus ihm in langen feinen Nadeln gewonnen werden. Es gibt weder die Xanthinreaktion mit Salpetersäure noch die WEIDELsche Reaktion. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat gibt es einen weissen Rückstand, der von Ammoniakdampf violett wird. Gibt keine schwerlösliche Natriumverbindung. Die Silberverbindung ist schwerlöslich in Salpetersäure. Das Episarkin ist möglicherweise mit dem Epiguanin identisch.

Epiguanin, 
$$C_6H_7N_5O = 7$$
-Methylguanin =  $H_2N_5C = C_5N_5CH_3$  wurde zuerst von  $N = C_5N_5CH_3$ 

KRUGER 3) aus dem Harne dargestellt. Es kristallisiert, ist schwerlöslich in heissen Wasser oder in Ammoniak. Aus der heissen Lösung in 33 p. c. Natronlauge kristallisieren in der piguanin. Kälte breite, glänzende Nadeln. Es löst sich leicht in Salzsäure oder Schwefelsäure. Gibt ein charakteristisches, in sechsseitigen Prismen kristallisierendes Chloroplatinat. Es wird weder von Bleiessig noch von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Silbernitrat und Ammoniak geben eine gelatinöse Fällung. Gibt die Nanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali. Zu der Weidelsehen Probe (nach Fischer) verhält es sich wie das Episarkin,

Zur Darstellung der Alloxurbasen aus dem Harne übersättigt man den letzteren mit Ammoniak und fällt das Filtrat mit Silbersalzlösung. Der Niederschlag wird dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die siedend heiss abfiltrierte Flüssigkeit wird zur Trockne verdunstet und der eingetrocknete Rückstand mit Schwefelsaure von 3 p. c. behandelt. Es werden dabei die Purinbasen gelöst, während die Harnsäure ungelöst zurückbleibt. Das neue rstellung Filtrat übersättigt man mit Ammoniak und fällt mit Silbernitratlösung. Will man statt mit Silberlösung nach KRÜGER und WULFF mit Kupferoxydul fällen, so erhitzt man den Harn lanthin- zum Sieden und setzt unmittelbar nacheinander auf je 1 Liter Harn 100 ccm einer 50 prom Harne, zentigen Natriumbisulfitlösung und 100 cem einer 12 prozentigen Kupfersulfatlösung hinzu, Den vollständig ausgewaschenen Niederschlag zerlegt man mit Salzsäure und Schwefelwasserstoff. Die Harnsäure bleibt grösstenteils auf dem Filtrum. Nähere Angaben über die weitere Verarbeitung der Lösung der Salzsäureverbindungen findet man bei KRUGER und SALOMON (Zeitschr. f. physiol. Chem. 26) und bei HOPPE-SEYLER-THIERFELDER 7. Aufl. 8. 154.

Quantitative Bestimmung der Alloxurbasen nach Salkowski<sup>4</sup>). 400 bis 600 ccm des eiweissfreien Harnes werden, wie oben S. 577 bei der Beschreibung

- 1) THUDICHUM, Grundzüge der anal. und klin. Chemie, Berlin 1886; SALOMON, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1882 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 16 u. 18.
- 2) BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Inaug.-Diss., Leipzig 1893; SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.
- 3) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; KRUGER u. SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24 u. 26.
  - 4) PFLÜGERs Arch. 69.

pisarkin

Para

xanthin.

der Harnsäurebestimmung nach Salkowski angegeben wurde, erst mit Magnesiamischung und dann mit einer Silbernitratlösung von 3 p. c. vollständig gefällt, Der vollständig ausgewaschene Silberniederschlag wird in etwa 600-800 cem Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure mit Schwefelwasserstoff zersetzt, zum Sieden erhitzt, heiss filtriert und dann zuletzt auf dem Wasserbade völlig zur Trockne verdunstet. Den Rückstand zieht man mit 25-30 ccm heisser Schwefelsäure von etwa 3 p. c. aus, lässt 24 Stunden stehen, filtriert von der Harnsäure ab, wäscht aus, macht das Filtrat ammoniakalisch, fällt die Xanthinstoffe wieder mit Silbernitrat aus, sammelt den Niederschlag auf ein salkowski. kleines, chlorfreies Filtrum, wäscht sorgfältig aus, trocknet, äschert vorsichtig ein, löst die Asche in Salpetersäure und titriert mit Rhodanammonium nach VOLHARD. Die Rhodanammoniumlösung soll im Liter 1,2-1,4 g enthalten und ihr Titer wird mit einer Silbernitratlösung gestellt. Ein Teil Silber entspricht 0,277 g Alloxurbasenstickstoff, resp. 0.7381 g Alloxurbasen. Nach dieser Methode kann man die Harnsäure und die Alloxurbasen gleichzeitig in derselben Hamportion bestimmen 1).

MALFATTI 2) bestimmt den Alloxurbasenstickstoff in dem von der Harnsäure getrennten Verfahren salzsäurehaltigen Filtrate. Dieses letztere wird nämlich erst mit Magnesia bis zur Vertreibung

alles Ammoniaks eingedampft und dann zur KJELDAHL-Bestimmung verwendet.

Man hat auch den Alloxurbasenstickstoff als Differenz zwischen dem Harnsäurestickstoff und dem gesamten Alloxurkörperstickstoff des Silberniederschlages bestimmt (CAMERER, ARNSTEIN)<sup>3</sup>). Gegen dieses Verfahren ist eingewendet worden (SALKOWSKI), dass es nicht ARNSTEIN)<sup>3</sup>). Gegen dieses Verfahren ist eingewendet worden (SALKOWSKI), dass es nicht möglich ist, aus dem Silberniederschlage alles Ammoniak durch Auswaschen zu entfernen. Nach Arnstein4) soll man dies indessen leicht durch Kochen des Niederschlages mit Wasser und etwas Magnesia erreichen können, und unter diesen Umständen dürfte auch diese Methode ganz brauchbar sein. Den Stickstoff bestimmt man nach KJELDAHL. Der Harnsäurestickstoff, mit 3 multipliziert, gibt die Menge der Harnsäure. Da man das Gemenge der Alloxurbasen im Harne nicht näher kennt, kann man den Alloxurbasenstiekstoff immer auf eine bestimmte Alloxurbase, z. B. das Xanthin (CAMERER), umrechnen und die so gefundene Menge als Mass der Alloxurbasen benutzen.

Indirekte mung.

Malfatti.

Nach dem neuen Verfahren von KRÜGFB und SCHMID<sup>5</sup>) werden die Harnsäure und die Purinbasen mit Kupfersulfatlösung und Natriumbisulfit gemeinsam als Kupferoxydulverbindungen ausgefällt. Der Niederschlag wird in hinreichend viel Wasser mit Schwefelnatrium zersetzt; von aus dem mit Salzsäure versetzten, stark konzentrierten Filtrate wird die Harnsäure ausgefällt und Schmid. und aus dem neuen Filtrate werden die Purinbasen wieder als Kupferoxydul- oder Silberverbindungen abgeschieden. Zuletzt wird der Stickstoff teils der Harnsaure und teils des Purinbasengemenges bestimmt,

Verfahren

Auf die anderen Methoden, von DENIGES und NIEMILOWICZ, und die für klinische

Zwecke bestimmte Methode von Hall  $^6$ ) kann hier nicht eingegangen werden. Oxalursäure,  $C_3\Pi_4N_2O_4=(CON_2H_3)$ . CO. COOH. Diese Säure, deren Beziehung zu der Harnsänre und dem Harnstoffe schon oben besprochen worden ist, kommt nicht immer und jedenfalls nur spurenweise als Ammoniumsalz im Harne vor. Dieses Salz wird von CaClz und NH, nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden, wobei es in Harnstoff und Oxalat sieh zerlegt, gefällt.

Zur Darstellung der Oxalursäure aus dem Harne wird dieser letztere durch Tierkohle filtriert. Das von der Tierkohle zurückgehaltene Oxalurat kann mit siedendem Alkohol ausgezogen werden.

Oxalsäure,  $C_2H_2O_4 = \frac{\text{COOH}}{\text{COOH}}$  kommmt als physiologischer Bestandteil

<sup>1)</sup> Bezüglich der näheren Details wird auf die Originalarbeit hingewiesen,

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. innere Med, 1897.

<sup>5)</sup> CAMERER, Zeitschr. f. Biologie 26, 28; Arnstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

<sup>4)</sup> SALKOWSKI I, c.; ARNSTEIN, Zentralbl, f. d. med. Wissensch. 1898.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 45 und HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Aufl.

<sup>6)</sup> NIEMILOWICZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35; GITTELMACHER-WILENKO, ebenda 36; HALL, Wien, klin. Wochenschr. 16,

Oxalsaure. im Harne in sehr geringer Menge, bis zu 0,020 g in 24 Stunden (Fühbringer)1), vor. Nach der gewöhnlichen Anschauung findet sie sich im Harne als Kalziumoxalat, welches von dem sauren Phosphate des Harnes in Lösung gehalten werden soll. Oxalsaurer Kalk ist ein häufiger Bestandteil von Harnsedimenten und kommt auch in gewissen Harnsteinen vor.

Die Abstammung der Oxalsäure des Harnes ist nicht genügend bekannt.

Abstammung der Oxalsäure.

Die von aussen aufgenommene Säure wird, wie es scheint, wenigstens zum Teil mit dem Harne wieder unverändert ausgeschieden<sup>2</sup>); und da mehrere vegetabilische Nahrungs- oder Genussmittel, wie Kohlarten, Spinat, Spargel, Sauerampfer, Äpfel, Trauben usw., Oxalsäure enthalten, nimmt man gewöhnlich an, dass die Oxalsäure im Harne wenigstens zum Teil von der Nahrung direkt Dass die Oxalsäure im Tierkörper auch als Stoffwechselprodukt entstehen kann, geht daraus hervor, dass sie nach MILLS und LÜTHJE<sup>3</sup>) beim Hunde bei ausschliesslicher Ernährung mit Fleisch und Fett wie auch beim Hungern noch mit dem Harne ausgeschieden wird. Von einem stärkeren Eiweisszerfalle ist man auch geneigt, zum Teil die Oxalsäure herzuleiten, welche, wie REALE und Boeri und auch Terray gefunden haben, bei verminderter Sauerstoffzufuhr und gesteigertem Eiweisszerfall in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Das reine Eiweiss vermehrt indessen nach Salkowski<sup>4</sup>) nicht die Menge der ausgeschiedenen Oxalsäure, welche dagegen nach Fleischgenuss, zum Teil infolge eines Gehaltes des Fleisches an Oxalsäure (Salkowski), ansteigt. Leim und leimgebende Gewebe scheinen die Oxalsäureausscheidung zu vermehren, was damit im Einklange steht, dass nach Kutscher und Schenk<sup>5</sup>) bei der Oxydation von Leim aus dem Glykokoll Oxaminsäure entsteht, die leicht in Ammoniak und Oxalsäure zerfallen dürfte. Nach Verfütterung von Nukleinen hat man dagegen keine konstante Vermehrung der Oxalsäureausscheidung beobachtet 6). Man hat auch eine Entstehung der Oxalsäure durch unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate angenommen, was nach den Arbeiten von HILDEBRANDT und P. MAYER vielleicht für abnorme Verhältnisse Geltung haben kann. Bei alimentürer Glykosurie oder Diabetes konnte indessen Luzzatto<sup>7</sup>) keine vermehrte Ausscheidung von Oxalsäure beobachten. Für die Annahme, dass die Oxalsäure unter physiologischen Verhältnissen durch eine unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate entstehen sollte, liegen keine genügenden Gründe vor.

Abstammung der Oxalsäure.

- 1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 18; vergl. auch DUNLOP, Zentralbl. f. Physiol. 10.
- 2) Über das Verhalten der Oxalsäure im Tierkörper vergl. man auch Abschnitt 5 dieses Kapitels.
  - 3) MILLS, VIRCHOWS Arch. 99; LÜTHJE, Zeitschr. f. klin. Med. 85 (Literaturangsben).
- 4) REALE u. BOERI, Wien. med. Wochenschr. 1895; TERRAY, PFLÜGERS Arch. 65; SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1900.
  - 5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.
- 6) Vergl. STRADOMSKY, VIRCHOWS Arch. 168; MOHR u. SALOMON, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 70; SALKOWSKI l. c.
- 7) HILDEBRANDT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 85; P. MAYER, Zeitschr. f. klin. Med. 47; LUZZATTO, SALKOWSKI-Festschrift 1904.

säurebildung durch Oxydation der Harnsäure im Tierkörper kann nicht ausgeschlossen werden, wenn auch noch keine bindenden Beweise für eine solche vorliegen 1).

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung geschieht am besten nach dem von Salkowski eingeführten Verfahren: Ausschütteln mit Äther aus dem angesäuerten Harne, wobei man in folgender Weise nach Autenbieth und Barth?) verfahren kann.

Die Tagesmenge Harn wird mit CaCl, im Überschuss und überschüssigem Ammoniak gefällt. Nach 18-20 Stunden wird abgenutscht, wobei das Filtrat klar sein muss; der Niederschlag wird in wenig Salzsäure gelöst und 4-5 mal mit je 150-200 ccm Åther (dem 3 p. c. absoluter Alkohol zugesetzt sind) ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden durch ein trockenes Filtrum Nachweis filtriert und nach Zufügen von etwa 5 ccm Wasser destilliert. Die rückständige, nötigenfalls mit wenig Tierkohle entfärbte Flüssigkeit wird mit Chlorkalzium und Ammoniak gefällt, nach einiger Zeit mit Essigsäure schwach angesäuert und zuletzt das Oxalat durch Glühen in Atzkalk übergeführt und gewogen.

mung.

Allantoin (Glyoxyldiureid),  $C_4H_6N_4O_3 = OC \begin{pmatrix} NH \cdot CH \cdot HN \\ NH \cdot CO \cdot H_9N \end{pmatrix} CO$ ,

kommt im Harne von Kindern innerhalb der ersten acht Tage nach der Geburt und in sehr kleiner Menge auch im Harne Erwachsener (Gusserow, Ziegler und HERMANN) vor. In etwas reichlicherer Menge findet es sich in dem Harne Schwangerer (Gusserow). Das Allantoin ist auch in dem Harne saugender Kälber (Wöhler), im Rinderharn (Salkowski) und bisweilen auch im Harne anderer Tiere (Meissner) gefunden worden. Es findet sich ferner im Kindswasser und, wie zuerst Vauquelin und Lassaigne 3) zeigten, in der Allantoisflüssigkeit der Kühe (woher der Name). Das Allantoin entsteht, wie oben erwähnt, aus der Harnsäure bei der Oxydation derselben ausserhalb des Tierkörpers, und man Vorkommen hat deshalb auch eine ähnliche Entstehung des Allantoins im Tierkörper angenommen (vergl. oben S. 574). Das eingeführte Allantoin erscheint nach Poduschka und Minkowski 4) bei Hunden fast vollständig, bei Menschen nur zu geringem Teil im Harne wieder. Bei Fleischfressern wird die Allantoinausscheidung nach MINKOWSKI, COHN, SALKOWSKI, MENDEL und BROWN 5) durch Verfütterung von Thymus oder Pankreas bedeutend gesteigert. Ebenso findet nach MENDEL und White bei Hunden und Katzen nach intravenöser Injektion von Urat eine reichliche Allantoinausscheidung statt. Allantoin wird auch beim Hunde nach Vergiftung mit Diamid (Borissow), Hydroxylamin, Semikarbazid und Amidoguanidin

toins.

<sup>1)</sup> Vergl. WIENER, Ergebnisse d. Physiol, 1, Abt. 1.

<sup>2)</sup> SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; AUTENRIETH u. BARTH, ebenda 35.

<sup>3)</sup> ZIEGLER u. HERMANN bei GUSSEROW, Arch. f. Gynakol. 3. Beides zitiert nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 377; WÖHLER, Annal. d. Chem. u. Pharm. 70; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; MEISSNER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) 31; LASSAIGNE, Anual. de Chem, et Physiol, 17.

<sup>4)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44; MINKOWSKI, ebenda 41.

<sup>5)</sup> Minkowski I, c. und Zentralbl. f. innere Med. 1898; Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1998; MENDEL u. BROWN, Amer. Journ. of Physiol. 3.

toins.

lyse von Darmschleimhaut, Leber, Thymus, Milz und Pankreas Allantoin ent-Da in den Organen normaler Hungerhunde kein Allantoin verhanden ist, während solches nach Ронц in der Leber und in Spuren auch in anderen Organen nach Vergiftung mit Hydrazin vorkommt, spricht dies nach ihm dafür, dass das Allantoin von dem durch den Zellentod hervorgerufenen Nukleinzerfalle herrührt.

Das Allantoin ist eine in farblosen, oft zu sternförmigen Drusen vereinigten Prismen kristallisierende, in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht und auch in heissem Alkohol, kaum aber in kaltem oder in Äther, lösliche Eine wässerige Allantoinlösung gibt mit Silbernitrat allein keinen Niederschlag; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak entsteht dagegen ein in überschüssigem Ammoniak löslicher, weisser, flockiger Niederschlag, C, H, AgN, O, welcher nach einiger Zeit aus sehr kleinen, durchsichtigen mikroskopischen Tröpfchen besteht. Der Gehalt des getrockneten Niederschlages an Silber ist 40,75 p. c. aktionen. Eine wässerige Allantoinlösung wird von Merkurinitrat gefällt. Bei anhaltendem Kochen reduziert das Allantoin die Fehlingsche Lösung. Es gibt die Schiffsche Furfurolreaktion weniger schnell und weniger intensiv als der Harnstoff. Murexidprobe gibt es nicht.

chaften

Das Allantoin stellt man am einfachsten aus Harnsäure durch Oxydation derselben mit Bleihyperoxyd dar. Zur Darstellung des Allantoins aus Harn kann man das Verfahren von LOEWI2) anwenden, dessen Prinzip folgendes ist. Der schwach saure Harn wird mit Merkuronitratlösung gefällt, das Filtrat mit H<sub>2</sub>S behandelt und das neue Filtrat nach Entfernung des H<sub>2</sub>S mit Magnerstellung siumoxyd und Silbernitrat gefällt. Der abfiltrierte, ausgewaschene Niederschlag wird in warmem Wasser mit H2S zerlegt und das Filtrat zur Trockne einge-Den Rückstand extrahiert man mit heissem Wasser und fällt dann die erhaltene wässerige Lösung mit Merkurinitrat. Die ausgewaschene Fällung wird in Wasser mit HoS zerlegt. Aus dem eingeengten Filtrate kristallisiert das Allantoin. Dieses Verfahren kann auch zur quantitativen Bestimmung des Allantoins dienen.

und ichweis.

Hippursäure (Benzoylaminoessigsäure), C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>8</sub> =

 $C_0H_5$  . CO Beim Sieden mit Mineralsäuren oder Alkalien wie HN.CH,.COOH auch bei der Fäulnis des Harnes zerfällt diese Säure in Benzoesäure und Glyko-Umgekehrt wird sie aus diesen zwei Komponenten beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohre unter Austritt von Wasser nach folgendem Schema gebildet:  $C_6H_5$  .  $COOH + NH_2$  .  $CH_2$  .  $COOH = C_6H_5$  . CO . NH .  $CH_2$  . COOH+ H<sub>2</sub>O. Die Säure kann auch synthetisch aus Benzamid und Monochloressigsäure:  $C_6H_5$ . (O.  $NH_2 + CH_2Cl$ . COOH =  $C_6H_5CO$ . NH.  $CH_2$ . COOH + HCl, wie auch auf verschiedene andere Weisen, am einfachsten aus Glykokoll und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Alkali, dargestellt werden.

lippururesynhesen.

<sup>1)</sup> MENDEL u. WHITE, Amer. Journ. of Physiol. 12; Bonissow, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46.

<sup>2)</sup> Ebenda 44.

Die Hippursäure kommt in grösster Menge in dem Harne der Pflanzenfresser, aber nur in geringer Menge in demjenigen der Fleischfresser vor. Menge der mit dem Harne des Menschen ausgeschiedenen Hippursäure ist bei gemischter Kost gewöhnlich kleiner als 1 g pro 24 Stunden; im Mittel beträgt Vorkommen sie 0,7 g. Nach reichlichem Genuss von Gemüse, namentlich von Obst, Pflaumen u. dergl., kann ihre Menge mehr als 2 g betragen. Ausser im Harne soll die Hippursäure angeblich auch im Schweisse, in Blut, Nebennieren der Rinder und in den Ichthyosisschuppen gefunden sein. Über die Menge der Hippursäure im Harne in Krankheiten ist kaum etwas Sicheres bekannt.

Die Entstehung der Hippursäure im Organismus. Die Benzoesäure, bezw. die substituierten Benzoesäuren setzen sich im Körper in Hippursäure, bezw. substituierte Hippursäuren um. Ebenso gehen solche Stoffe in Hippursäure über, welche durch Oxydation (Toluol, Zimmtsäure, Hydrozimmtsäure) oder Reduktion Entstehung (Chinasaure) in Benzoesaure verwandelt werden. Die Frage von dem Ursprunge der Hipparder Hippursäure fällt daher auch in der Hauptsache mit der Frage von dem Tierkörper. Ursprunge der Benzoesäure zusammen; denn die Entstehung des zweiten Komponenten, des Glykokolls, aus den Proteinsubstanzen im Tierkörper ist unzweifelhaft.

Die Hippursäure findet sich im Harne hungernder Hunde (SALKOWSKI) wie auch im Hundeharne bei ausschliesslicher Fleischkost (MEISSNER und SHEPARD, Salkowski u. a.)1). Dass die Benzoesäure in diesen Fällen von dem Eiweisse stammt, ist offenbar, und sie rührt, wie man allgemein annimmt, von der Eiweissfäulnis im Darme her. Unter den Produkten der Eiweissfäulnis ausserhalb des Entstehung Körpers hat nämlich Salkowski die Phenylpropionsäure, CaHo.CHo.COOH, gefunden, welche im Körper zu Benzoesäure oxydiert und, mit Glykokoll ge-Die Phenylpropionsäure scheint paart, als Hippursäure ausgeschieden wird. ihrerseits aus der aus mehreren Proteinsubstanzen dargestellten Aminophenyl-Die Vermutung, dass die Phenylpropionsäure propionsäure hervorzugehen. bei der Darmfäulnis aus dem Tyrosin entstehe, scheint dagegen nach BAUMANN, SCHOTTEN und BAAS<sup>2</sup>) wenigstens in der Regel nicht zutreffend zu sein. Die Bedeutung der Darmfäulnis für die Entstehung der Hippursäure geht übrigens daraus hervor, dass nach kräftiger Desinfektion des Darmes mit Kalomel bei Hunden die Hippursäure aus dem Harne verschwinden kann (BAUMANN)<sup>3</sup>),

faulnis.

Das reichlichere Auftreten der Hippursäure im Harne der Pflanzenfresser könnte vielleicht zum Teil von einer mehr lebhaften Eiweissfäulnis im Darme Beziehung dieser Tiere herrühren, scheint aber wesentlich durch den Gehalt der Pflanzennahrung an besonderen, Benzoesäure bildenden Substanzen bedingt zu sein. Dass die Hippursäure im Harne des Menschen bei gemischter Kost und besonders

zu den Pflanzenstoffen.

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 11; MEISSNER u. SHEPARD, Unters. über das Entstehen der Hippurs. im tier. Org., Hannover 1866.

<sup>2)</sup> E. u. H. Salkowski, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 12; Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7: SCHOTTEN, ebenda 8; BAAS, ebenda 11.

<sup>3)</sup> Ebenda 10, S. 131.

nach dem Genusse von Gemüse, Obst t. dergl. zum Teil aus besonderen, Benzoesäure bildenden aromatischen Substanzen, namentlich Chinasäure, hervorgeht, dürfte kaum zu bezweifeln sein.

Hippur-

synthese.

Die von WEISS und anderen vertretene Ansicht, dass zwischen Hippursäure- und Harn-säureausscheidung ein Parallelismus derart besteht, dass eine Steigerung der ersteren eine Bippur-säure und Verminderung der letzteren herbeiführt, und dass beispielsweise die Chinasäure eine der ver-Harnsäure, mehrten Hippursäurebildung entsprechende Verminderung der Harnsäureausscheidung bewirken soll (WEISS, LEWIN), kann nicht als hinreichend begründet angesehen werden¹) (HUPPER).

Als besonderes Organ der Hippursäuresynthese kann bei Hunden die Niere betrachtet werden (SCHMIEDEBERG und BUNGE)<sup>2</sup>), Bei anderen Tieren, wie beim Kaninchen, scheint die Hippursäurebildung auch in anderen Organen, wie et der Hip in Leber und Muskeln, von statten zu gehen. Die Hippursäuresynthese ist also nicht ausschliesslich, wenn auch vielleicht bei einer bestimmten Tierart überwiegend, an ein bestimmtes Organ gebunden.

Wie die eingehenden Untersuchungen von Wiechowski lehren, steht die Hippursäuresynthese in keinem direkten Abhängigkeitsverhältnis zu der Grösse des Eiweissstoffwechsels; sie schwankt dagegen mit der Zeitdauer der Benzoesäurezirkulation und der Menge des im Körper vorhandenen Glykokolls. Menge des letzteren im intermediären Stoffwechsel ist eine so bedeutende, dass bei Kaninchen bei Eingabe von Benzoesäure mehr als die Hälfte des gesamten Harnstickstoffes als Glykokoll vorhanden sein kann. Magnus-Levy<sup>8</sup>) fand bei Kaninchen und Hammeln bis zu 27,8 p. c. des Gesamtstickstoffes als Hippursäurestickstoff, und beide Forscher haben also so viel Hippursäurestickstoff gefunden, dass er nicht durch das im Eiweiss vorgebildete Glykokoll gedeckt werden konnte. Wie diese reichliche Bildung und Ausscheidung von Glykokoll als Hippursäure zustande kommt, kann man noch nicht erklären.

ilykokollbildung.

> Eigenschaften und Reaktionen der Hippursäure. Die Säure kristallisiert in halbdurchsichtigen, milchweissen, langen, vierseitigen rhombischen Prismen oder Säulen oder, bei rascher Ausscheidung, in Nadeln. Sie löst sich in 600 Teilen kaltem Wasser, bedeutend leichter in heissem. Von Alkohol wird sie leicht, von Äther schwerer gelöst. Von Essigäther wird sie leicht, etwa 12 mal leichter als von Äthyläther gelöst. In Petroleumäther löst sie sich dagegen nicht.

Kristallform und

> Beim Erhitzen schmilzt die Hippursäure zuerst bei 187,5° zu einer öligen Flüssigkeit, die beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Bei fortgesetztem Erhitzen zersetzt sie sich, die Masse wird rötlich, gibt ein Sublimat von Benzoesäure und entwickelt anfangs einen eigentümlichen, angenehmen Heugeruch und später einen Geruch nach Blausäure. Durch dieses Verhalten wie auch durch die Kristallform und die Unlöslichkeit in Petroleumäther unterscheidet sich die

<sup>1)</sup> Weiss, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 27, 38; Lewin, Zeitschr. f. klin. Med. 42; HUPFER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87. Vergl. auch WIENER, Harnsäure, in Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6. Vergl. auch A. HOFFMANN, ebenda 7 und KOCHS, PFLÜGERS Arch. 20; BASHFORD u. CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 85.

<sup>3)</sup> WIECHOWSKI, HOFMEISTERS Beiträge 7 (Literatur); A. MAGNUS-LEVY, Münch. Med. Wochenschr. 1905.

Hippursäure leicht von der Benzoesäure. Mit dieser Säure hat sie dagegen die Reaktion von LÜCKE gemeinsam; d. h. nach Eindampfen mit starker Salpetersäure zur Trockne und Erhitzen des mit Sand verriebenen Rückstandes in einem Glasröhrchen entwickelt sie einen intensiven, bittermandelähnlichen Geruch von Reaktionen Nitrobenzol. Die Hippursäure gibt mit Basen in den meisten Fällen kristallisierende Salze. Die Verbindungen mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser und Alkohol löslich. Die Silber-, Kupfer- und Bleisalze sind in Wasser schwer löslich, das Eisenoxydsalz ist unlöslich.

schaften

Die Darstellung der Hippursäure geschieht am besten aus frischem Pferde-Man kocht den Harn einige Minuten mit überschüssiger Kalkmilch. Aus der warm filtrierten, konzentrierten und dann abgekühlten Flüssig-Darstellung keit fällt man die Hippursäure durch Zusatz von überschüssiger Salzsäure. Die der Hippursäure, stark gepressten Kristalle löst man in Kalkmilch unter Aufkochen, verfährt dann wie oben und fällt die Hippursäure zum zweiten Male aus dem stark konzentrierten Filtrate mit Salzsäure. Die Kristalle werden durch Umkristallisieren und (wenn nötig) Entfärben mit Tierkohle gereinigt.

Die quantitative Bestimmung der Hippursäure im Harne kann in folgender Weise (Bunge und Schmiedeberg)1) geschehen. Man macht den Harn erst schwach alkalisch mit Soda, verdunstet ihn dann fast zur Trockne und laugt den Rückstand gründlich mit stärkstem Alkohol aus. Nach der Verdunstung des Alkohols löst man in Wasser, säuert mit Schwefelsäure an und extrahiert vollständig durch Schütteln (wenigstens 5 mal) mit neuen Portionen Essigäther. Den abgehobenen Essigäther wäscht man darauf wiederholt mit Wasser, welches mittelst eines Scheidetrichters entfernt wird, verdunstet ihn dann bei mässiger Temperatur und behandelt den eingetrockneten Rückstand wieder mit Petroleumäther, welcher Benzoesäure, Oxysäuren, Fett und Phenole löst, während die Hippursäure ungelöst zurückbleibt. Diesen Rückstand löst man nun in wenig warmem Wasser und verdunstet bei 50-60° C zur Kristallisation. Die Kristalle stimmung. werden auf einem kleinen gewogenen Filtrum gesammelt. Die abfiltrierte Mutterlauge schüttelt man wiederholt mit Essigäther aus. Dieser letztere wird dann abgehoben und verdunstet; den Rückstand bringt man auf das obige, die ausgeschiedenen Kristalle enthaltende Filtrum, trocknet und wägt.

Phenazetursäure,  $C_{10}H_{11}NO_3=C_0H_5$ .  $CH_2$ . CO. HN.  $CH_2$ . COOH. Diese Säure welche im Tierkörper durch eine Paarung der bei der Eiweissfäulnis entstehenden Phenylessigsäure,  $C_0H_5$ .  $CH_2$ . COOH, mit Glykokoll entsteht, ist von Salkowski <sup>2</sup>) aus Pferdeharn dargestellt worden, kommt aber wahrscheinlich auch im Menschenharne vor.

Benzoesäure.  $C_7H_6O_2=C_6H_5$ . COOH, ist im Kaninchen und zuweilen auch in geringer Menge im Hundeharne (WEYL und v. ANREP) beobachtet worden. Von JAARSVELD und Stokvis und von Kronecker wurde sie auch im Menschenharne bei Nierenleiden gefunden. Das Vorkommen der Benzoesäure im Harne scheint von einer fermentativen Zersetzung der Hippursäure herzuleiten sein. Eine solche Zersetzung findet nämlich in einem alkalischen oder eiweisshaltigen Harne sehr leicht statt (VAN DE VELDE und STOKVIS). Bei gewissen Tieren — Schwein und Hund — sollen die Organe (die Nieren) nach SCHMIEDE-BERG und MINKOWSKI<sup>3</sup>) ein besonderes Enzym, das Histosym SCHMIEDEBERGS, enthalten, welches die Hippursäure unter Abscheidung von Benzoesäure spalten soll.

Benzoesäure.

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6. Bezüglich anderer Methoden, von BLUMENTHAL, sowie von Pfriffer, Bloch u. RIECKE vergl. man Malys Jahresber. 30 u. 32. Vergl. auch Wiechowski l. c.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

<sup>3)</sup> WEYL u. v. ANREP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; JAARSVELD u. STOKVIS, Archf. exp. Path. u. Pharm. 10; Kronecker, ebenda 16; Van de Velde u. Stokvis, ebenda 1 SCHMIEDEBERG, ebenda 14, S. 379; MINKOWSKI, ebenda 17.

Atherschwefelsäuren. Bei der Eiweissfäulnis im Darme entstehen Phenole.

Ätherchwefelsäuren. als deren Muttersubstanz das Tyrosin zu betrachten ist, und ferner auch Indol und Skatol. Diese Stoffe, die zwei letztgenannten nachdem sie zu Indoxyl-, bezw. Skatoxyl oxydiert worden, gehen nach einer Paarung mit Schwefelsäure als Atherschwefelsäuren in den Harn über. Die wichtigsten dieser Äthersäuren sind Phenol- und Kresolschwefelsäure — früher auch phenolbildende Substanz genannt — Indoxul- und Skatoxulschwefelsäure. Zu derselben Gruppe gehören auch: die im Menschenharne nur in sehr geringer Menge vorkommende Brenzkatechinschwefelsäure, die nach Vergiftung mit Phenol auftretende Hydrochinonschwefelsäure und wahrscheinlich auch andere im Harne physiologisch vorkommende, noch nicht isolierte Äthersäuren. Die Ätherschwefelsäuren des Harnes sind von BAUMANN<sup>1</sup>) entdeckt und besonders studiert worden. Die Menge dieser Säuren im Menschenharne ist gering, der Pferdeharn enthält dagegen reichlichere Mengen davon. Nach den Bestimmungen von v. D. VELDEN schwankt die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Menschenharne pro 24 Stunden zwischen 0,094 und 0,620 g. Das Verhältnis der Menge der Sulfatschwefelsäure A zu der Menge der gepaarten Schwefelsäure B bei Gesunden nimmt man gewöhnlich durchschnittlich gleich 10:1 an. Es zeigt aber, wie schon BAUMANN und HERTER<sup>2</sup>) und nach ihnen viele andere Forscher gefunden haben, so grosse Schwankungen, dass es kaum erlaubt ist, eine Mittelzahl als die normale anzunehmen. Nach Einnahme von Phenol und gewissen anderen aromatischen Substanzen, wie auch bei reichlicher Fäulnis innerhalb des Organismus, nimmt die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren stark zu. Umgekehrt wird sie herabgesetzt durch alles, was die Eiweissfäulnis im Darme hemmt oder herabdrückt. Aus diesem Grunde kann sie durch Kohlchydrate und einseitige Milchnahrung\*) stark herabgedrückt werden. Auch durch gewisse Arzneimittel, die eine antiseptische Wirkung haben, ist es in einzelnen Fällen gelungen, die Darmfäulnis und die Ätherschwefelsäureausscheidung herabzudrücken, doch sind die Angaben hierüber nicht einstimmig<sup>4</sup>).

Lusscheiingsgrösse er Ätherichwefelsäure.

Für das Studium der Intensität der Darmfäulnis unter verschiedenen Verhältnissen hat man im allgemeinen grosses Gewicht auf die Relation zwischen Gesamtschwefelsäure und gepaarter Schwefelsäure oder zwischen der letzteren und der Sulfatschwefelsäure gelegt. Mit Recht haben indessen mehrere Forscher, F. Müller, Salkowski und v. Noorden<sup>5</sup>) scharf hervorgehoben, dass diese

- 1) PFLÜGERS Arch. 12 u. 13.
- 2) V. D. VELDEN, VIRCHOWS Arch. 70, HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1.
- 3) Vergl. HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; BIRRNACKI, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 49; ROVIGHI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; WINTERNITZ, ebenda; SCHMITZ, ebenda 17 u. 19.
- 4) Vergl. BAUMANN u. MORAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; STEIFF, Zeitschr. f. klin. Med. 16; ROVIGHI l. c.; STERN, Zeitschr. f. Hygiene 12; BARTOSCHEWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; MOSSE, ebenda 23.
- 5) F. MÜLLER, Zeitschr. f. klin. Med. 12, S. 63; v. NOORDEN, cbenda 17, S. 529; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chemic 12.

Relation von untergeordnetem Werte ist und dass man vielmehr die absoluten Werte zu beachten hat. Hierzu ist indessen zu bemerken, dass auch die absoluten Werte für die gepaarte Schwefelsäure so stark schwanken, dass wir gegenwärtig keine, sei es obere oder untere Grenze für die normalen Werte sicher angeben können.

Phenol- und p-Kresolschwefelsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.O.SO<sub>6</sub>.OH C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O . SO<sub>2</sub> . OH Diese Säuren finden sich als Alkalisalze im Harne des

Menschen, in welchem auch Orthokresol nachgewiesen worden ist. Die Menge der Kresolschwefelsäure ist bedeutend grösser als die der Phenolschwefelsäure. Phenol- und Bei quantitativen Bestimmungen wurden indessen allgemein die zwei aus den Äthersäuren frei gemachten Phenole nicht gesondert, sondern gemeinschaftlich als Tribromphenol bestimmt. Die Menge Phenole, welche aus den Ätherschwefelsäuren des Harnes sich abscheiden lässt, beträgt nach Munk pro 24 Stunden Die früher allgemein geübte quantitative Bestimmungsmethode gibt indessen nach Rumpf wie nach Kossler und Penny 1) so ungenaue Resultate, dass neue Bestimmungen sehr wünschenswert erscheinen. Bei Pflanzennahrung ist die Menge dieser Ätherschwefelsäuren grösser als bei gemischter Kost, Nach Einnahme von Karbolsäure, welche zum grossen Teil innerhalb des Organismus durch eine Synthese in Phenolätherschwefelsäure, daneben aber auch in Brenzkatechin- und Hydrochinonschwefelsäure<sup>2</sup>) wie auch, wenn die zur Bindung der Phenole verfügbare Schwefelsäure nicht ausreicht, in Phenolglukuronsäure<sup>3</sup>) übergeht, wird die Menge des Phenols und der Ätherschwefelsäuren im Harne auf Kosten der Sulfatschwefelsäure bedeutend vermehrt.

Eine vermehrte Ausscheidung der Phenolätherschwefelsäuren kommt bei lebhafterer Darmfäulnis bei Stauungen des Darminhaltes, wie bei Ileus, diffuser Peritonitis mit Atonie des Darmes oder tuberkulöser Enteritis, nicht aber bei einfacher Obstruktion vor. Ebenso ist die Ausscheidung bei der Resorption von Phenolaus-Fäulnisprodukten aus eiterigen Geschwüren oder Abszessen anderswo im Körper Bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen hat man auch in einzelnen Fällen hohe Werte für die Phenolausscheidung gefunden 4).

heiten.

saure.

Die Alkalisalze der Phenol- und Kresolschwefelsäuren kristallisieren in weissen, perlmutterglänzenden Blättchen, welche in Wasser ziemlich leicht lös-Sie werden von siedendem, nur wenig aber von kaltem Alkohol ge- achwefel-Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren werden sie in Schwefelsäure und die entsprechenden Phenole zerlegt.

Äther

<sup>1)</sup> MUNK, PFLÜGERS Arch. 12; RUMPF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; KOSSLER u. PENNY, ebenda 17.

<sup>2)</sup> Vergl. BAUMANN, PFLÜGERS Arch. 12 u. 18 und BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, S, 156.

<sup>3)</sup> SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, S. 307.

<sup>4)</sup> Vergl. G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 (wo man auch die Literaturangaben findet) und FEDELI, MOLESCHOTTS Unters. 15.

Die Phenolschwefelsäuren sind von Baumann synthetisch aus Kaliumpyrosulfat und Phenol- bezw. p-Kresolkalium dargestellt worden. Bezüglich ihrer Darstellung aus dem Harne, welche nach einer ziemlich komplizierten Methode geschieht, kann, wie auch bezüglich der allgemein bekannten Phenolreaktionen, auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung dieser Ätherschwefelsäuren bestimmte man früher durch Wägung die Menge Phenol, welche aus dem Harne als Tribromphenol abgeschieden wurde. Nunmehr führt man die Bestimmung nach der folgenden Methode aus.

Methode von Kossler und Penny mit der Modifikation von Neuberg 1). Das dieser Methode zugrunde liegende Prinzip ist folgendes. Man setzt zu der phenolhaltigen Flüssigkeit erst  $\frac{N}{10}$  Natronlauge bis zu ziemlich stark alkalischer Reaktion hinzu, erwärmt die Flüssigkeit in einer mit einem Glasstöpsel verschliessbaren Flasche im Wasserbade und lässt dann  $\frac{N}{10}$  Jodlösung in überschüssiger, genau abgemessener Menge zufliessen. Es entsteht hierbei zuerst Johnatrium und Natriumhypojodit, welch' letzteres dann mit dem Phenol nach folgendem Schema Trijodphenol, bezw. Trijodkresol gibt:  $C_6H_5OH + 3NaOJ = C_6H_2J_3 \cdot OH + 3NaOH$ . Nach dem Erkalten wird mit Schwefelsäure angesäuert und man bestimmt darauf das überschüssige, nicht verbrauchte Jod

durch Titration mit  $\frac{N}{10}$  Natriumthiosulfatlösung. Dieses Verfahren eignet sich

ethode Kossler. nny und euberg.

Brenz-

techin-

hwefel-

ebenso gut zur Bestimmung des Parakresols. Von der verbrauchten N 10

lösung zeigt 1 ccm 1,5670 mg Phenol oder 1,8018 mg Kresol an. Da die Bestimmung keinen Einblick in die wechselseitigen Mengenverhältnisse der zwei Phenole gewährt, muss natürlich die verbrauchte Jodmenge auf eines der beiden Phenole berechnet werden. Behufs der Ausführung einer solchen Bestimmung muss indessen der genügend konzentrierte, mit Schwefelsäure angesäuerte Harn vorerst destilliert und die Destillate einer umständlichen Reinigung durch Bleifällung und wiederholte Destillation (nach Neuberg) unterworfen werden. Man vergl. hierüber die Arbeit von Neuberg l. c. und Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch, 7. Auflage.

Die Methoden zur gesonderten Bestimmung der gepaarten Schwefelsäure und der Sulfatschwefelsäure sollen später, bei Besprechung der Methoden zur Bestimmung der Schwefelsäure des Harnes, abgehandelt werden.

Brenzkatechinschwefelsäure (und Brenzkatechin). Von BAUMANN ist diese Säure im Pferdeharne in ziemlich reichlicher Menge gefunden worden. Im Menschenharne kommt sie nur in äusserst geringer Menge und vielleicht nicht konstant vor; in reichlicherer Menge findet sie sich im Harne nach Einnahme von Phenol, Brenzkatechin oder Protokatechusäure.

Bei ausschliesslicher Fleischkost kommt diese Säure nicht im Harne vor und sie dürfte deshalb aus dem Pflanzenreiche stammen. Wahrscheinlich rührt sie von der Protokatechusäure her, welche nach PREUSSE zum Teil als Brenzkatechinschwefelsäure in den Harn übergeht. Zum Teil kann die Säure auch vielleicht von innerhalb des Organismus oxydiertem Phenol herrühren (BAUMANN und PREUSSE)<sup>2</sup>).

Brenzkatechin oder o-Dioxybenzol, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub>, wurde zum ersten Male von EBSTEIN und MÜLLER in dem Harne eines Kindes beobachtet. Der zuerst von BÖDEKER<sup>3</sup>)

- 1) KOSSLER u. PENNY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; NEUBERG, ebenda 27.
- BAUMANN u. HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; PREUSSE, ebenda 2; BAUMANN, ebenda 8.
  - 3) EBSTEIN u. MÜLLER, VIRCHOWS Arch. 62; BÖDEKER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) 7.

im Menschenharne gefundene, reduzierende Stoff Alkapton, welcher lange Zeit als mit dem Brenzkatechin identisch betrachtet wurde, dürfte in den meisten Fällen Homogentisinsäure (selten Uroleuzinsäure) gewesen sein (vergl. unten).

Das Brenzkatechin kristallisiert in Prismen, die in Alkohol, Äther und Wasser löslich sind. Es schmilzt bei 102-104° C und sublimiert in glänzenden Blättchen. Die wässerige Lösung nimmt bei Gegenwart von Alkali Sauerstoff aus der Luft auf, wird grün, braun und schliesslich schwarz. Versetzt man eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung mit Weinsäure, macht sie darauf mit Ammoniak alkalisch und setzt dann dieses Reagenz zu einer wässerigen Brenzkatechinlösung, so erhält man eine violette oder kirschrote Flüssigkeit, die beim Übersättigen mit Essigsäure grün wird. Das Brenzkatechin wird von Bleiazetat gefällt. Es reduziert eine ammoniakalische Silberlösung bei Zimmertemperatur und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme, dagegen nicht Wismutoxyd.

katechin.

Ein brenzkatechinhaltiger Harn wird an der Luft, besonders bei alkalischer Reaktion, bald dunkel und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme. Zum Nachweis des Brenzkatechins konzentriert man den Harn, wenn nötig, filtriert, kocht nach Zusatz von Schwefelsäure zur Entfernung des Phenols und schüttelt nach dem Erkalten wiederholt mit des brenz-Äther aus. Von den vereinigten Ätherauszügen wird der Äther abdestilliert. Den Rück- katechins. stand neutralisiert man mit Baryumkarbonat und schüttelt wiederum mit Äther. Das nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Brenzkatechin kann durch Kristallisation aus Benzol gereinigt werden.

Nachweis

Hydrochinon oder p-Dioxybenzol, C6H4(OH)2, kommt oft nach Gebrauch von Phenol im Harne vor (BAUMANN und PREUSSE). Durch seine Zersetzungsprodukte bedingt es hauptsächlich die dunkle Farbe, welche solcher Harn, sogen. "Karbolharn" an der Luft annimmt. Als normaler Harnbestandteil kommt das Hydrochinon nicht, wohl aber nach Verabreichung von Hydrochinon, vor; nach Lewin') soll es als Ätherschwefelsäure in den Harn des Kaninchens, als Zersetzungsprodukt des Arbutins, übergehen können.

Hydrochinon.

Das Hydrochinon bildet rhombische Kristalle, die in heissem Wasser, in Alkohol und Äther leicht löslich sind. Es schmilzt bei 169° C. Es reduziert wie das Brenzkatechin leicht Metalloxyde. Gegen Alkalien verhält es sich wie dieses, wird aber nicht von Bleiazetat gefällt. Durch Eisenchlorid und andere Oxydationsmittel wird es zu Chinon oxydiert, welch letzteres an seinem eigentümlichen Geruche erkannt wird. Der Nachweis der Hydrochinonschwefelsäure im Harne geschieht nach demselben Prinzipe wie derjenige der Brenzkatechinschwefelsäure.

Indoxylschwefelsäure, 
$$C_8H_7NSO_4 = \begin{matrix} CH \\ HC \\ C-C \cdot O \cdot SO_2(OH) \\ HC \\ C \\ CH \end{matrix}$$
, auch

Harnindikan, früher Uroxanthin (HELLER) genannt, kommt in dem Harne als Alkalisalz vor. Diese Säure ist die Muttersubstanz des grössten Teils des Harnindigos. Als Mass der im Harne vorkommenden Menge Indoxylschwefelsäure (und Indoxylglukuronsäure) betrachtet man die Menge Indigo, welche aus Substanzen, dem Harne abgeschieden werden kann. Diese Menge beträgt nach JAFFÉ<sup>2</sup>) für den Menschen 5-20 mg pro 24 Stunden. Der Pferdeharn enthält etwa 25 mal so viel indigobildende Substanz wie der Menschenharn.

Die Indoxylschwefelsäure stammt, wie oben (S. 402) erwähnt worden ist, aus dem Indol, welches im Körper erst zu Indoxyl oxydiert wird und dann mit der Schwefelsäure sich paart. Nach subkutaner Injektion von Indol wird die Indikanausscheidung sehr bedeutend vermehrt (JAFFÉ, BAUMANN und BRIEGER u. a.). Ebenso wird sie bei Tieren durch Einführung von Orthonitrophenylpropiolsäure

<sup>1)</sup> VIRCHOWS Arch. 92.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 8.

mung des Harnindikans

vermehrt (G. HOPPE-SEYLER)1). Das Indol wird bei der Eiweissfäulnis gebildet, und aus der Fäulnis der eiweissreichen Sekrete im Darme erklärt sich auch das Vorkommen des Indikans im Harne beim Hungern. Der Leim vermehrt dagegen die Indikanausscheidung nicht.

Eine abnorm vermehrte Indikanausscheidung kommt bei solchen Kraukheitsprozessen vor, welche mit Unwegsamkeit des Dünndarmes und einer infolge der lebhafteren Darmfäulnis reichlicheren Indolbildung im Darme einhergehen. Eine solche vermehrte Indikanausscheidung kommt, wie zuerst Jaffé zeigte, bei Unterbindung des Dünndarmes, nicht aber des Dickdarmes, bei Hunden vor, eine Beobachtung, welche durch die Versuche von Ellingen und Pretz mit "Gegenschaltung" von Darmschlingen in neuester Zeit noch weiter bestätigt wurde. Ellinger und Prutz?) trennten bei Hunden eine Darmschlinge aus der Kontinuität, vereinigten ihr unteres Ende mit dem zuführenden, ihr oberes mit dem abführenden Darmlumen und erzeugten also durch die Antiperistaltik des gegengeschalteten Darmstückes eine Störung in der Fortbewegung des Darminhaltes. Es zeigte sich hierbei, dass Hindernisse im Dünndarme hohe Indikanausscheidung zur Folge hatten, während dagegen Hindernisse im Dickdarme keine solche Wirkung zeigten.

Indikan und faulnis.

zerfall.

Wie die im Darme kann auch die in anderen Organen und Geweben des Körpers verlaufende Eiweissfäulnis eine Vermehrung des Harnindikans herbeiführen. Einige Forscher, Blumenthal, Rosenfeld und Lewin, glaubten nuch zeigen zu können, dass vermehrte Indikanausscheidung auch ohne Fäulnis durch einen vermehrten Gewebezerfall im Hunger und nach Phlorhizinvergiftung auftreten kann, eine Ansicht, die indessen von anderen Forschern, P. MAYER. SCHOLZ und Ellinger lebhaft bekämpft wurde und unwahrscheinlich ist. Das Indol entsteht, wie es scheint, nicht beim Abbau des Eiweisses im Tierkörper aus dem Tryptophan (Indolaminopropionsäure) als Zwischenstufe, wohl aber Indikan und durch Fäulnis des letzteren im Darme. Gentzen3) hat auch gezeigt, dass das Tryptophan, subkutan oder per os in den Körper eingeführt, nicht zu Indikanurie führt, wohl aber, wenn es im Dickdarme der bakteriellen Zersetzung anheimfällt. Auch die Angaben über Indikanausscheidung nach Oxalsäurevergiftung divergieren wesentlich. Nach Vergiftung mit Oxalsäure fanden HARNACK und v. Leyen eine vermehrte Indikanausscheidung, und Moraczewski glaubte bei Diabetes einen bestimmten Parallelismus zwischen Indikan- und Oxalsäuremenge

<sup>1)</sup> JAPFÉ, Zentralbi, f. d. med. Wissensch. 1872; BAUMANN n. BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; G. HOPPE-SEYLER, ebenda 7 u. 8. Vergl. auch PORCHER u. HERVIEUX, Journ. de Physiol. 7.

<sup>2)</sup> JAFFÉ, VIRCHOWS Arch. 70; ELLINGER u. PRUTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. 3) BLUMENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901 Suppl. u. 1902, mit ROSENFELD, Chariteannalen 27 und Hofmeisters Beiträge 5; Lewin, Hofmeisters Beiträge 1; Mayen, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1902, Zeitschr. f. klin. Med. 47 und Zeitschr. f. physiol, Chem. 29, 32; SCHOLZ, ebenda 38; ELLINGER, ebenda 39; M. GENTZEN, Über die Vorstufen des Indols bei der Eiweissfäulnis im Tierkörper, Inaug.-Dissert., Königsberg 1904.

konstatieren zu können. Scholz 1) erhielt dagegen im Gegensatz zu HARNACK durch Oxalsäure keine Erhöhung der Indikanmenge.

Eine vermehrte Indikanausscheidung ist bei vielen Krankheiten beobachtet worden<sup>2</sup>) und hierbei ist auch die Phenolausscheidung fast regelmässig vermehrt. Ein phenolreicher Harn ist nicht immer reich an Indikan.

Das Kalisalz der Indoxylschwefelsäure, welches zuerst von Baumann und Brieger aus dem Harne mit Indol gefütterter Hunde rein dargestellt wurde, ist später von Baumann und Thesen<sup>3</sup>) in der Weise synthetisch dargestellt worden, dass sie erst durch Schmelzen von Phenylglyzin-Orthokarbonsäure mit Alkali das Indoxylalkali und dann aus diesem mit Kaliumpyrosulfat das indoxylschwefelsaure Salz darstellten. Es kristallisiert in farblosen glänzenden Tafeln oder Blättchen, welche in Wasser leicht, in Alkohol weniger leicht löslich sind. Von Mineralsäuren wird es in Schwefelsäure und Indoxyl gespaltet, welch letzteres bei Luftabschluss in einen roten Körper, das Indoxylrot, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxydationsmitteln dagegen in Indigblau übergeht:  $2C_8H_7NO + 2O = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2H_2O.$ Auf diesem letzteren Verhalten gründet sich der Nachweis des Indikans.

Kali.

Bezüglich der ziemlich umständlichen Darstellung der Indoxylschwefelsäure als Kalisalz aus dem Harne muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zum Nachweis des Harnindikans ist für gewöhnliche Fälle die folgende Methode von JAFFÉ-OBERMAYER, welche auch eine approximative Schätzung der Indikanmenge gestattet, genügend.

Indikanprobe nach Jaffé-Obermayer. Als Oxydationsmittel hat Jaffé Chlorkalk benutzt, während OBERMAYER Eisenchlorid verwendet. Auch andere Oxydationsmittel, wie Kaliumpermanganat, Kaliumbichromat, Alkalichlorat und Hydroperoxyd, letzteres von Porcher und Hervieux4) empfohlen, sind vorgeschlagen und verwendet worden. Mit dem OBERMAYERschen Reagenze wird die Probe in folgender Weise ausgeführt.

Indikan-

Der sauer reagierende, widrigenfalls mit Essigsäure schwach angesäuerte Harn (Ellinger) wird mit Bleiessig, 1 ccm auf je 10 ccm Harn, gefällt. 20 ccm des Filtrates werden in einem Reagenzglase, nach Zusatz von 2-3 ccm Chloroform, mit dem gleichen Volumen einer reinen konzentrierten Salzsäure (sp. Gew. 1,19), welche im Liter 2-4 g Eisenchlorid enthält, gemischt und unmittelbar darauf stark durchgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei, je nach dem Indikangehalte allmählich schwächer oder stärker blau von gelöstem Indigblau. Neben Indigblau wird leicht etwas Indigrot gebildet, dessen Entstehung man in ver- Obermayers schiedener Weise erklärt hat. Die Menge davon wird grösser, wenn die Oxydation langsam verläuft, und namentlich, wenn die Zersetzung in der Wärme

<sup>1)</sup> HARNACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; SCHOLZ l. c.; MORACZEWSKI, Zentralbl. f. innere Med. 1903.

<sup>2)</sup> Vergl. JAFFÉ, PFLÜGERS Arch. 8; SENATOB, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877; G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 (enthält ältere Literatur); auch Berl. klin. Wochenschr. 1892.

<sup>3)</sup> BAUMANN mit BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; mit THESEN, ebenda 23.

<sup>4)</sup> JAFFÉ, PFLÜGERS Arch. 8; OBERMAYER, Wien. klin. Wochenschr. 1890; PORCHER u. HERVIEUX, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89.

geschieht (man vergl. hierüber die Arbeiten von Rosin, Bouma, Wang, Maillard und Ellinger 1).

Indirubin.

Nach Ellinger kann eine der Quellen der Indigorotbildung die sein, dass bei der Einwirkung des Reagenzes durch Überoxydation des Indoxyls etwas Isatin entsteht, welches Individual von mit Indoxyl in der salzsauren Lösung Indigrot bildet. MAILLARD dagegen ist der Ansicht, dass die blaue Substanz, welche aus dem mit Salzsäure vermischten Harne von Chloroform aufgenommen wird, nicht Indigotin (Indigblau), sondern eine andere, von ihm Hemiindigotin genannte Substanz ist, die in alkalischem Mittel fast sogleich zu Indigotin polymerisiert wird, bei saurer Reaktion dagegen in Indirubin (Indigrot) übergeht.

Quantistimmung.

Be-

stimmung.

Die Chloroformlösung des Indigos kann auch zur quantitativen Bestimmung, teils kolorimetrisch nach KRAUSS und ADRIAN, durch Vergleich mit einer Chloroformindigolösung von bekanntem Gehalt, und teils durch Titration des Indigos als Indigosulfosaure mit Kaliumpermanganat nach Wang u. a. benutzt werden. Über die sicherste und zuverlässigste Bestimmungsmethode und namentlich über die Frage, ob und wie der Indigorückstand auszuwaschen ist (vergl. WANG, BOUMA, ELLINGER und SALKOWSKI<sup>2</sup>), hat man sich jedoch noch nicht einigen können, und aus dem Grunde wird hier nur auf die Arbeiten der oben zitierten Forscher hingewiesen.

Auf Grund der Schwierigkeiten, welche aus der Bildung von Indirubin neben dem Indigotin entstehen, hat Bouma empfohlen, sämtliches Indoxyl durch Kochen des Harnes mit isatinhaltiger Salzsäure in Indirubin umzuwandeln. Das Indirubin kann dann in Chloroform aufgenommen und, nach Reinigung des Chloroformrückstandes, durch Titration mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure bestimmt werden. Oerum<sup>3</sup>) hat auch eine auf dem Verfahren von Bouma gegründete kolorimetrische Bestimmungsmethode ausgearbeitet.

Das Indol scheint auch in den Harn als eine Glukuronsäure, die Indoxylglukuronsäure (Schmiedeberg), überzugehen. Bei Tieren hat man eine solche Säure nach Verabreichung des Natriumsalzes der o-Nitrophenylpropiolsäure in dem Harne gefunden (G. HOPPE-SEYLER). Unter ähnlichen Verhältnissen erhielten aber Porcher und Hervieux4) bei Hund und Esel Indoxylschwefelsäure in dem Harne.

Freies Indigo, und zwar sowohl Indirubin wie Indigotin, kommen in seltenen Fällen in dem unzersetzten Harne vor. Solche Fälle sind in neuerer Zeit von GRÖBER und WANG 5) beobachtet worden.

Skatoxylschwefelsäure, 
$$C_9H_9NSO_4= {HC \over HC} {C \over C \cdot C \cdot CH_3 \over HC \cdot C - C \cdot O \cdot SO_2OH}$$
, is

Akatoxvlschwefelsäure.

> nicht mit Sicherheit als Bestandteil des normalen Harnes dargestellt worden. wogegen die Darstellung ihres Alkalisalzes aus diabetischem Harne einmal Otto

- 1) ROSIN, VIRCHOWS Arch. 123; BOUMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 80, 82, 89; WANG, chenda 25, 27, 28; ELLINGER, chenda 38 u. 41; MAILLARD, Bull. soc. chim. Paris (3) 29 und Compt. rend. 136, ferner L'indoxyle urinaire et les couleurs qui en derivent Paris 1903 u. Zeitschr, f. physiol. Chem. 41.
  - 2) KRAUSS, ebenda 18; ADRIAN, ebenda 19; WANG, ebenda 25; SALKOWSKI, ebenda 42.
  - 3) BOUMA, ebenda 32; OERUM, ebenda 45.
- 4) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14; G. HOPPE-SRYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7 u. 8; PORCHER u. HERVIEUX, Journ. de Physiol. 7.
  - 5) GRÖBER, Münch. med. Wochenschr. 1904; WANG, SALKOWSKI-Festschrift 1904.

gelungen sein soll. Vielleicht kommt das Skatoxyl in normalem Harne als Skatoxy eine gepaarte Glukuronsäure vor (MAYER und NEUBERG)<sup>1</sup>), und jedenfalls saures K nimmt man in dem Harne das Vorkommen von Skatolchromogenen an, aus welchen bei der Zersetzung mit starker Säure und einem Oxydationsmittel rote und rotviolette Farbstoffe entstehen.

Die Skatoxylschwefelsäure stammt, wenn sie überhaupt im Harne vorkommt, aus bei der Fäulnis im Darme gebildetem Skatol, welches nach der Oxydation zu Skatoxyl mit Schwefelsäure sich paart. Dass in den Körper eingeführtes Skatol wenigstens zum Teil in den Harn als eine Ätherschwefelsäure übergeht, ist von Brieger gezeigt worden. Das Indol und das Skatol zeigen jedoch insoferne ein verschiedenes Verhalten, als, wenigstens beim Hunde, das mung d Skatory Indol reichliche Mengen Ätherschwefelsäure, das Skatol dagegen nur unbedeu- schwefe tende Mengen davon gibt (MESTER)2). Die Angaben sind indessen etwas streitig und die Verhältnisse etwas unklar. Nach STAAL soll also das Chromogen des Skatolroths weder eine gepaarte Schwefelsäure noch eine gepaarte Glukuronsäure sein.

Das Kaliumsalz der Skatoxylschwefelsäure kristallisiert; es löst sich in Wasser, schwerer in Alkohol. Von Eisenchlorid wird die wässerige Lösung stark violett, von konzentrierter Salzsäure rot. Von konzentrierter Salzsäure wird das Salz unter Abscheidung von einem roten Niederschlage zersetzt. Natur der bei der Zersetzung der Skatoxylschwefelsäure entstehenden roten Farb- Skatoxy stoffe wie auch die Beziehungen der letzteren zu anderen roten Harnfarbstoffen saures ! sind jedoch leider nur wenig bekannt. Bei der Destillation mit Zinkstaub geben die Skatolfarbstoffe Skatol.

Bei der Jafféschen Indikanprobe färben sich skatoxylhaltige Harne schon bei Zusatz von Salzsäure dunkelrot bis violett; mit Salpetersäure färben sie sich kirschrot, mit Eisenchlorid und Salzsäure beim Erwärmen rot. Der Farbstoff, welcher mit Zinkstaub Skatol liefert, kann dem Harne mit Äther entzogen werden. Skatoxylreiche Harne dunkeln beim Stehen an der Luft von der Oberfläche aus stark nach und können dabei rötlich, violett oder fast schwarz werden. hat die Ansicht ausgesprochen, dass beim Menschen keine Skatolfarbstoffe vorkommen und dass die hierher gehörenden Beobachtungen auf Verwechselung mit Indigorot oder Urorosein beruhen. Dass Derivate des Skatols im Harne vorkommen, dürfte kaum bestritten werden können, dagegen sprechen die neueren Untersuchungen von STAAL, GROSSER, PORCHER und HERVIEUX<sup>3</sup>) dafür, dass Skatolrot und Urorosein identische oder wenigstens nahe verwandte Farbstoffe Nur die Skatolbildung bei der Destillation mit Zinkstaub kann übrigens für die Skatolnatur eines Farbstoffes entscheidend sein.

<sup>1)</sup> OTTO, PFLÜGERS Arch. 38; MAYER u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.

<sup>2)</sup> BRIEGER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 12 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, S. 414,

<sup>3)</sup> ROSIN, VIRCHOWS Arch. 128; STAAL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; GROSSER, ebenda 44; PORCHER u. HERVIEUX, Compt. rend. 138 u. Journal de Physiol. 7.

Skatolkarbonalure.

Aromati-

che Oxy. duren.

Das Vorkommen der bei der Fäulnis ebenfalls auftretenden Skatolkorbonsäure (Indoleasigsaure?) CaHaN. COOH, im normalen Harne ist von Salkowski 1) sehr wahrscheinlich gemacht worden. In den Tierkörper eingeführt, geht diese Saure unverandert in den Harn über. Mit Salzsäure und sehr verdünnter Eisenchloridlösung gibt sie eine intensiv violett gefärhte Lösung. Die Reaktion führt man mit einer wässerigen Lösung (1:10000) der Skatolkarbonsäure aus.

Aromatische Oxysäuren. Bei der Eiweissfäulnis im Darme entstehen, aus dem Tyrosin als Zwischenstufe, die Paraoxyphenylessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure, welche beide zum allergrössten Teil unverändert in den Harn übergehen. Die Menge dieser Säuren ist gewöhnlich sehr klein. Sie wird aber unter denselben Verhältnissen wie die der Phenole vermehrt, und namentlich bei der akuten Phosphorvergiftung soll sie bedeutend vermehrt sein. Ein geringer Teil dieser Oxysäuren ist auch an Schwefelsäure gebunden.

Ausser diesen beiden, im Menschenharne regelmässig vorkommenden Oxysäuren kommen im Harne bisweilen auch andere Oxysäuren vor. Hierher gehören die Homogentisinsäure und die Uroleuzinsäure, von welchen die erstgenannte in fast allen Fällen von Alkaptonurie den spezifischen Bestandteil des Harnes darstellt, ferner die bei akuter Leberatrophie von SCHULTZEN und Riess im Harne gefundene Oxymandelsäure, die im Kaninchenharn nach Verfütterung von Tyrosin von Blendermann gefundene Oxyhydroparakumarsaure, die nach Barnann<sup>2</sup>) zuweilen im Pferdeharn auftretende Gallussäure und die bisher nur im Hundeharne gefundene Kynurensäure (Oxychinolinkarbonsāure). Wenn auch nicht alle diese Säuren zu den physiolegischen Harnbestandteilen gehören, so werden sie jedoch hier in einem Zusammenhange abgehandelt.

Die Paraoxyphenylessigsäure  $C_sH_sO_3=C_6H_4$  OH CH, . COOH und die p-Oxyphenylpropionsäure Hydroparakumarsaure) C<sub>2</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> =

OH  $C_{k}H_{4} = CH_{2}$ ,  $CH_{2}$ , COOHkristallisieren und sind beide in Wasser und in Ather löslich. Jene schmilzt bei 148", diese bei 1250 C. Beim Erwärmen mit dem Malloyschen Reagenze geben beide eine schön rote Farbe.

Zum Nachweis dieser zwei Oxysauren verfährt man nach Batmann in folgender Weise, Man erwarmt den Harn, zur Vertreibung der flüchtigen Phenole, nach Zusatz von Salzsäure einige Zeit im Wasserbade. Nach dem Erkalten schättelt man dreimal mit Ather aus und lachweis schuttelt darauf den Atherauszug mit schwacher S-slallsung, welche die Oxysäuren aufnimmt, während der Rest der Phenole im Ather gelest zurückbleibt. Die alkalische Lösung der Oxysäuren sänert man darauf sehwsch mit Schwefelsäure an, schüttelt abermals mit Ather aus, hebt den Ather ab, lässt ihn verdunsten, list den Rückstand in wenig Wasser und prüft diese Lösung mit dem Millionschen Reagenze. Die zwei Oxysauren lassen sieh am siehersten durch ihren verschiedenen Schnielspunkt unterscheiden. Bezüglich des zur Isolierung und Trennung der zwei Oxysauren voneinander dienenden Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen,

er Carsiure E.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physici. Chem. 9.

<sup>3)</sup> SCHULTERS u. Bress, Chem. Zentralbl. 1860; BLENDERMANN, Zeitschr. f. physiol. \* \*\* BAUMANN, ebenda 6, S. 193.

Homogentisinsäure (Dioxyphenylessigsäure) C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> =

OH(1)  $C_6H_3 \stackrel{\checkmark}{\leftarrow} OH(4)$   $CH_2 \cdot COOH(5)$ Diese, zuerst von Marshall<sup>1</sup>) entdeckte und von ihm

vorläufig "glycosuric acid" genannte Säure ist von Wolkow und BAUMANN in einem Falle von Alkaptonurie in grösserer Menge isoliert und eingehend studiert Homogenworden. Sie nannten die Säure, welche der Gentisinsäure homolog ist, Homogentisinsäure und sie zeigten, dass die Eigentümlichkeiten des sogenannten Alkaptonharnes in diesem Falle von dieser Säure herrührten. Dieselbe Säure ist später von Embden, wie von Garnier und Voirin, Ogden, Garrod und vielen anderen in vielen Fällen von Alkaptonurie gefunden worden. Auch die von GEYGER<sup>2</sup>) aus Alkaptonharn isolierte "Glykosursäure" scheint mit der Homogentisinsäure identisch zu sein.

Die Menge der ausgeschiedenen Säure wird durch eiweissreiche Nahrung vermehrt. Eingabe von Tyrosin vermehrt, wie zuerst Wolkow und Baumann und EMBDEN fanden und spätere Forscher bestätigt haben, bei Personen mit Alkaptonurie die Menge der Homogentisinsäure im Harne. Nachdem LANGSTEIN und E. MEYER in einem Falle von Alkaptonurie gezeigt hatten, dass der Gehalt des Eiweisses an Tyrosin, selbst wenn man denselben maximal berechnet, zur Deckung der Homogentisinsäuremenge nicht ausreichen kann und dass man Ursprung der Sture. folglich auch eine andere Quelle (das Phenylalanin) für das Alkapton annehmen muss, lieferten dann Falta und Langstein<sup>8</sup>) den direkten Beweis, dass die Homogentisinsäure auch aus Phenylalanin entsteht. Das Tyrosin und das Phenylalanin gehen bei Alkaptonurie sogar quantitativ in Homogentisinsäure über (FALTA). Das Dibromtyrosin liefert dagegen ebenso wenig wie bromierte wie jodierte Eiweisskörper Homogentisinsäure (FALTA). Nach den Untersuchungen von Langstein und Meyer und besonders von Falta liefern beim Alkaptonuriker verschiedene Eiweisskörper verschiedene Mengen Homogentisinsäure und zwar grössere Mengen in dem Masse, wie die Eiweissstoffe reicher an Tyrosin und Phenylalanin sind.

Wolkow und Baumann suchten die Entstehung der Homogentisinsäure aus Tyrosin durch abnorme Gärungsvorgänge in den oberen Teilen des Darmes zu erklären, aber diese Ansicht hat man wohl nunmehr allgemein verlassen. Entstehung der Säure. Die Homogentisinsäure wird vom gesunden Organismus verbrannt, und in Übereinstimmung mit der Ansicht von FALTA und LANGSTEIN betrachtet man wohl allgemein die Alkaptonurie als eine Anomalie des Stoffwechsels. O. NEUBAUER

<sup>1)</sup> The Medical News of Philadelphia 1887. January 8.

<sup>2)</sup> WOLKOW u. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; EMBDEN, ebenda 17 u. 18; GABNIER u. VOIRIN, Arch. de Physiol. (5) 4; OGDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; GEYGER, zit, nach EMDEN l. c. 18.

<sup>3)</sup> LANGSTEIN und MEYER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78; FALTA und LANGSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87; FALTA, Der Eiweiss-Stoffwechsel bei der Alkaptonurie. Habilitationsschr. Naumburg a. S. 1904.

und Falta<sup>1</sup>) fanden bei Versuchen mit verschiedenen aromatischen Substanzen, dass nur die aromatischen a-Oxysäuren, ebenso wie die aus den Eiweisskörpern stammenden α-Aminosäuren, im Organismus des Alkaptonurikers in Homogentisinsäure übergehen. Man könnte also nach FALTA annehmen, dass im Körper das Phenylalanin durch Desamidierung in Phenylalanin durch CaH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>. CHOH . COOH, übergeht, aus welcher dann durch Aufnahme von zwei Hydroxylgruppen  $_{
m der}^{
m Wesen}$  Dioxyphenyl-lpha-Milchsäure (Uroleuzinsäure), (OH) $_{
m 2}$ C $_{
m 6}$ H $_{
m 3}$ . CH $_{
m 2}$ . CHOH. COOH, und aus der letzteren dann durch Oxydation Dioxyphenylessigsäure (Homogentisinsäure (HO), C, H, CH, COOH hervorgeht. Eine analoge Umwandlung sollte auch das Tyrosin durchmachen, wobei eine Entfernung der OH-Gruppe in der Parastellung angenommen werden muss, und die in beiden Fällen gebildete Homogentisinsäure würde unter normalen Verhältnissen durch Sprengung des Benzolringes weiter abgebaut werden. Der Abbau des Tyrosins und des Phenylalanins wurde nach dieser Ansicht im normalen Organismus auf dem Wege über die Alkaptonsäuren geschehen, und die Stoffwechselanomalie bei Alkaptonurie würde also darin bestehen, dass der Abbau an diesem Punkte stehen bleibt und dass die Fähigkeit, den Benzolring zu sprengen, dem Organismus des Alkaptonurikers abgeht.

GARROD<sup>2</sup>), welcher selbst mehrere Fälle von Alkaptonurie beobachtete, hat auch Zusammenstellungen der bis dahin veröffentlichten, etwa 40 Fälle von Alkaptonurie gemacht. Er konnte hierdurch zeigen, dass diese Anomalie des Eiweissstoffwechsels öfters bei Männern als bei Weibern vorkommt, und ferner, dass Blutsverwandtschaft der Eltern (Geschwisterkinder) zur Alkaptonurie prädisponiert.

Die Homogentisinsäure gibt beim Schmelzen mit Kali Gentisinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) und Hydrochinon. In den Darmkanal des Hundes eingeführt, geht sie zum Teil in Toluhydrochinon über, welches in Form der Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Homogentisinsäure ist auch von BAUMANN und FRÄNKEL<sup>8</sup>), aus Gentisinaldehyd als Ausgangsmaterial, synthetisch dargestellt worden.

Die Säure kristallisiert mit 1 Mol. Wasser in grossen, durchsichtigen prismatischen Kristallen, die bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe des Kristallwassers undurchsichtig werden. Sie schmilzt bei 146,5—147° C. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, aber fast unlöslich in Chloroform und Benzol. Sie ist optisch inaktiv und gärungsunfähig. Ihre wässerige Lösung zeigt das Verhalten des sogen. Alkaptonbarnes. Sie wird also nach Zusatz von sehr wenig Natronlauge oder Ammoniak unter Aufnahme von Sauerstoff von der Oberfläche aus grünlich-braun verfärbt, und nach Umschütteln wird sie rasch dunkelbraun bis schwarz. Sie reduziert alkalische Kupferlösung schon bei

omogen-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 42.

<sup>2)</sup> Medic. chirurg. Transact. 1899, Vol. 82 (wo alle damals bekannten Fälle zusammengestellt sind) ferner The Lancet 1901 u. 1902; GARROD u. HELE, Journ. of Physiol. 88.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

schwachem Erwärmen und ammoniakalische Silberlösung sofort in der Kälte. Dagegen reduziert sie alkalische Wismutlösung nicht. Mit dem Millonschen Reagenze gibt sie einen zitronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen hell ziegelrot wird. Eisenchlorid gibt eine rasch vorübergehende Blaufärbung der Lösung. Beim Sieden mit konzentrierter Eisenchloridlösung tritt Geruch nach Chinon auf. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt sie bei Gegenwart von Ammoniak das bei 2040 C schmelzende Amid der Dibenzoylhomogentisinsäure, welches auch zur Isolierung der Säure aus dem Harne und Erkennung derselben benutzt werden kann (ORTON und GARROD). Unter den Salzen ist zu nennen das kristallwasserhaltige Bleisalz mit 34,79 p. c. Pb. Dieses Salz schmilzt bei 214-215 °C.

Um die Säure aus dem Harne darzustellen, erhitzt man den Harn zum Sieden, setzt zu je 100 ccm 5-6 g festes Bleiazetat hinzu, filtriert sobald das Salz sich gelöst hat und lässt das Filtrat an einem kühlen Orte 24 Stunden Darstell zur Kristallisation stehen (GARROD). Das getrocknete, fein gepulverte Bleisalz wird in Ather aufgeschlemmt und durch einen Schwefelwasserstoffstrom vollständig zersetzt. Nach dem spontanen Verdunsten des Athers erhält man die Säure in fast farblosen Kristallen (ORTON und GARROD)1).

Behufs der quantitativen Bestimmung hat BAUMANN ein Verfahren angegeben, nach Quantative welchem man die Säure durch Titration mit  $\frac{N}{10}$  Silberlösung bestimmt. Hinsichtlich dieses stimmt Verfabrens wird auf die Arbeiten von BAUMANN, C. TH. MÖRNER, MITTELBACH, GARROD und HURTLEY hingewiesen. Ein anderes Verfahren rührt von DENIGES 3) her.

 $\begin{array}{c} \textbf{Uroleuzins\"{a}ure, } \ C_0H_{10}O_5, \ nach \ H\textsupert \ wahrscheinlich \ eine \ Dioxyphenylmilchs\"{a}ure, } \\ C_0H_{10}(OH)_2 \ . \ CH_2 \ . \ CH(OH) \ . \ COOH_2 \\ \end{array}$  Diese Säure ist von KIRK aus dem Harne von Kindern Uroleu mit Alkaptonurie, wo sich auch Homogentisinsäure vorfand, dargestellt worden. LANGSTEIN und MEYER<sup>3</sup>) haben auch kleine Mengen davon in einem von ihnen studierten Falle von Alkaptonurie gefunden. Die Säure hat den Schmelzpunkt 130-133° C. In ihrem Verhalten zu Alkalien bei Luftzutritt, zu alkalischer Kupferlösung und ammoniakalischer Silberlösung wie auch zu MILLONs Reagenz ähnelt sie der Homogentisinsäure sehr.

Oxymandelsäure,  $C_8H_8O_4$ , Paraoxyphenylglykolsäure, HO .  $C_6H_4$  . CH(OH) . COOH ist, wie oben gesagt, im Harne bei akuter Leberatrophie gefunden worden. Die Säure kristalli-Oxymasiert in seideglänzenden Nadeln. Sie schmilzt bei 162; sie ist leicht löslich in heissem, weniger säur in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, nicht aber in heissem Benzol. Sie wird von Bleiessig, nicht aber von Bleizucker gefällt.

ist eine im Hundeharne oft, aber nicht immer vorkommende Säure, deren Menge durch Fleischnahrung vermehrt wird. Nachdem Langstein und Glassener die Muttersubstanz der Säure unter den alkohollöslichen, durch Azeton fällbaren Produkten der Pankreasverdauung nach-

<sup>1)</sup> ORTON u. GARROD, Journ. of Physiol. 27; GARROD, ebenda 28.

<sup>2)</sup> MITTELBACH, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71 (wo man die Arbeiten von BAUMANN u. MÖRNER findet); GARROD u. HURTLEY, Journ. of Physiol. 83; DENIGES, Chem. Zentralbl. 1897, I, S. 338.

<sup>3)</sup> HUPPERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; KIRK, Brit. med. Journ. 1886 u. 1888, LANGSTEIN u. MEYER l. c.

ynurensäure. gewiesen hatten, ist es später ELLINGER¹) gelungen, den sicheren Beweis dafür zu liefers, dass diese Muttersubstanz das Tryptophan ist. Durch Einführung von Tryptophan in den Organismus hat er nämlich nicht nur bei Hunden, sondern auch bei Kaninchen eine Kynurensäurebildung erzeugen können.

Eigenichaften. Die Säure Kristallisiert, löst sich nicht in kaltem Wasser, ziemlich gut in heissem Alkohol und gibt ein in dreieckigen farblosen Blättchen kristallisierendes Baryumsalz. Beim Erhitzen schmilzt die Säure und zerfällt in Kohlensäure und Kynurin. Beim Abdampfen auf dem Wasserbade mit Salzsäure und Kaliumchlorat zur Trockne, entsteht ein rötlicher Rückstand, der mit Ammoniak erst braungrün und dann smaragdgrün sich färbt (JAFFÉS Reaktion)<sup>2</sup>).

Harnfarbstoffe und Chromogene. Die gelbe Farbe des normalen Harnes rührt vielleicht von mehreren Farbstoffen, zum allergrössten Teil aber von dem Urochrom her. Daneben scheint der Harn als regelmässigen Bestandteil eine sehr kleine Menge Hämatoporphyrin zu enthalten. Uroerythrin kommt ebenfalls oft, wenn auch nicht immer, im normalen Harne vor. Endlich enthält der gelassene Harn, wenn er der Einwirkung des Lichtes ausgesetzt gewesen ist, regelmässig einen gelben Farbstoff, das Urobilin, welches unter der Einwirkung von Licht (SAILLET) und Luft (JAFFÉ, DISQUÉ®) u. a.) aus einem Chromogen, dem Urobilinogen, hervorgeht. Ausser diesem Chromogen enthält der Harn jedoch auch verschiedene andere Stoffe, aus welchen durch Einwirkung von chemischen Agenzien Farbstoffe entstehen können. So können durch Einwirkung von Säuren Huminsubstanzen, zum Teil aus den Kohlehydraten des Harnes, entstehen (v. Udranszky), abgesehen davon, dass solche Substanzen zuweilen auch aus den angewendeten Reagenzien, wie aus unreinem Amylalkohol, hervorgehen können (v. Udránszky)4). Zu diesen, durch Säurewirkung unter Luftzutritt aus normalem Harne erhaltenen Huminkörpern sind zu rechnen: das Urophäin von Heller, die von verschiedenen Forschern (Plósz, Thu-DICHUM, SCHUNK) 5) beschriebenen Uromelanine u. a. Aus der Indoxylschwefelsäure, bezw. der Indoxylglukuronsäure, lässt sich Indigblau (Uroglauzin von HELLER, Urozyanin, Zyanurin und andere Farbstoffe älterer Forscher 6) abspalten. Aus den gepaarten Indoxyl- (und Skatoxyl-)säuren können rote Farbstoffe entstehen, und solchen Ursprunges sind wahrscheinlich das Urrhodin (Heller), das Urorubin (Plósz) und das Urohämatin (Harley). Urorosein (Nencki und Sieber)?) scheint ein Skatolderivat zu sein.

'arbstoffe und Chromogene.

'arbstoffe

dChromogene.

- 1) GLAESSNER u. LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge 1; ELLINGER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 37, S. 1804 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. Die ältere Literatur über Kynurensäure findet man bei JOSEPHSOHN, Beiträge zur Kenntnis der Kynurensäureausscheidung beim Hunde, Inaug. Diss. Königsberg 1898.
- 2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. Über Kynurensäure vergl. man ferner das Werk von Huppert-Neubauer, 10. Aufl.; Mendel u. Jackson, Amer. Journ. of Physiol. 2; Mendel u. Schneider, ebenda 5; Camps, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33.
- 3) JAFFÉ, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1868 u. 1869 und VIECHOWS Arch. 47; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; SAILLET, Revue de médecine 17, 1897.
  - 4) v. Udránszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 12 u. 13.
- 5) PLÓSZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; THUDICHUM, Brit. med. Journ. 201 und Journ. f. prakt. Chem. 104; SCHUNCK, zit. nach HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 509.
  - 6) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 161.
- 7) Über diese und andere rote Farbstoffe vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 593 u. 597; NENCEI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (2) 26.

Auf die verschiedenen, als Zersetzungsprodukte aus normalem Harne erhaltenen Farbstoffe kann hier nicht des Näheren eingegangen werden. Das Hämatoporphyrin ist schon in einem vorigen Kapitel (6. Blut) abgehandelt worden und wird übrigens am besten im Zusammenhange mit den pathologischen Harnfarbstoffen besprochen. Es bleiben hier also nur das Urochrom, das Urobilin und das Uroerythrin der Besprechung übrig.

Urochrom nennt Garron den gelben Farbstoff des Harnes. Denselben Namen hatte schon früher Thudichum<sup>1</sup>) einem von ihm isolierten, weniger reinen Harnfarbstoffe gegeben. Nach GARROD ist das Urochrom eisenfrei aber stickstoffhaltig. Es steht, wie es scheint, in naher Beziehung zu dem Urobilin, denn einerseits hat GARROD durch Einwirkung von unreinem Aldehyd auf Urochrom Urochrom einen urobilinähnlichen Farbstoff erhalten und andererseits soll nach RIVA<sup>2</sup>) das Urobilin bei vorsichtiger Oxydation mit Permanganat einen urochromähnlichen Stoff liefern können. Nach GARROD kann sogar das Urobilin in wässeriger, etwas Äther enthaltender Lösung durch Eindampfen auf dem Wasserbade in Urochrom übergehen. Die Möglichkeit, das Urochrom mittelst "aktiven" Azetaldehydes in Urobilin umzuwandeln, kann nach GARROD als Mittel zur Erkennung des ersteren dienen.

Das Urochrom ist nach GARROD amorph, braun, sehr leicht löslich in Wasser und Weingeist, schwerer löslich in absolutem Alkohol. Es löst sich nur wenig in Essigäther, Amylalkohol und Azeton; in Äther, Chloroform und Benzol ist es unlöslich. Es wird gefällt von Bleiazetat, Silbernitrat, Merkuriazetat, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure. Beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat bleibt ein grosser Teil des Urochroms in Lösung. Das Uro- schaften. chrom zeigt keinen Absorptionsstreifen im Spektrum und es fluoresziert nicht nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink. Von Säuren wird es sehr leicht unter Bildung von braunen Substanzen zersetzt. Das Urochrom enthält nach KLEMPERER<sup>3</sup>) 4,2 p. c. Stickstoff.

Eigen-

Die Darstellung des Urochroms geschieht nach einer ziemlich umständlichen Methode, die in erster Linie darauf basiert, dass das Urochrom beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat zum grössten Teil in Lösung bleibt. Setzt man dem Filtrate eine passende Menge Alkohol hinzu, so sammelt sich Darstellun auf der Salzlösung eine klare, gelbe, alkoholische Schicht, welche das Urochrom enthält und zu weiterer Verarbeitung verwendet wird (vergl. GARROD, l. c.). KLEMPERER dagegen nimmt den Farbstoff aus dem Harne mit Tierkohle auf, wäscht mit Wasser, um Indikan und andere Stoffe zu entfernen, trocknet, extrahiert mit Alkohol und verwendet dann die alkoholische Lösung zur weiteren ·. Reinigung nach GARROD.

Die quantitative Bestimmung des Urochroms kann nach KLEMPERER kolorimetrisch mit Hilfe einer Lösung von Echtgelb G geschehen. Wenn man 0,1 g dieses Farbstoffes in 1 Liter Wasser löst und von dieser Lösung 5 ccm mit Quanti-

Wasser zu 50 ccm verdünnt, so entspricht diese Lösung der Farbenstärke und stimmung.

<sup>1)</sup> GARROD, Proceed. Roy. Soc. 55; THUDICHUM l. c.

<sup>2)</sup> GARROD, Journ. of Physiol. 21 u. 29; RIVA, zit. nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 524.

<sup>3)</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 40.

Farbentönung einer Lösung von 0,1 p. c. Urochrom. Man hat also den Harn mit Wasser zu verdünnen, bis diese Farbenstärke erreicht wird. Der Vergleich geschieht in Gefässen mit planparallelen Wandungen.

Urobilin hat Jaffé<sup>1</sup>) einen, zuerst von ihm aus dem Harne isolierten Farbstoff genannt, welcher wesentlich durch seine starke Fluoreszenz und sein Absorptionsspektrum charakterisiert ist. Es haben darauf andere Forscher nach verschiedenen Methoden aus dem Harne derartige Farbstoffe isoliert, die zwar untereinander kleine Differenzen zeigen, die aber im wesentlichen wie das Jaffésche Urobilin sich verhalten. Man hat deshalb auch von verschiedenen Urobilinen, wie von normalem, febrilem, physiologischem und pathologischem Urobilin gesprochen<sup>2</sup>). Die Möglichkeit, dass im Harne verschiedene Urobiline vorkommen können, ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; da aber das Urobilin eine leicht veränderliche, von anderen Harnfarbstoffen sehwer zu reinigende Substanz ist, muss die Frage nach dem Vorkommen verschiedener Urobiline noch als eine offene bezeichnet werden. Nach Saillet<sup>3</sup>) kommt im Menschenharne ursprünglich kein Urobilin, sondern nur eine Muttersubstanz desselben, das Urobilinogen, vor, aus dem das Urobilin im gelassenen Harne unter dem Einflusse des Lichtes entstehen soll.

Urobilinoide, Urobilinähnliche Stoffe, sogen. Urobilinoide, hat man sowohl aus Gallen- wie aus Blutfarbstoff, und zwar sowohl durch Oxydation wie durch Reduktiou, dargestellt. Aus dem Bilirubin hat Maly durch Reduktion mit Natriumamalgam sein Hydrobilirubin und Disoté ein noch mehr urobilinähnliches Produkt gewonnen, während Stokyts aus dem Cholezyanin durch Oxydation mit ein wenig Bleihyperoxyd ein Choletelin darstellen konnte, welches wesentlich wie das Urobilin sich verhielt. Aus dem Hämatin oder Hämatoporphyrin haben Hoppe-Seyler, Le Nobel, Nencki und Sieber durch Reduktion mit Zinn oder Zink und Salzsäure Urobilinoide erhalten, während Mac Munn<sup>4</sup>) durch Oxydation von Hämatin mit Hydroperoxyd in schwefelsäurehaltigem Alkohol einen Farbstoff erhielt, der mit dem normalen Harnurobilin identisch sein soll. Es liegt auf der Hand, dass nicht alle diese Urobiline identisch sein können.

Nach der Ansicht vieler Forscher sollte das Urobilin mit dem Hydrobilirubin identisch sein. Nach den Untersuchungen von Hopkins und Garron<sup>5</sup>) ist diese Ansicht nicht richtig, denn, abgesehen von anderen kleineren Differenzen

<sup>1)</sup> Zentralbl. f, d, med. Wissensch. 1868 u, 1869 und VIRCHOWS Arch. 47.

<sup>2)</sup> Vergl. Mac Munn, Proc. Roy. Soc. 31 u. 35; Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 14 und Journ. of Physiol. 6 u. 10; Bogomoloff, Malys Jahresber. 22; Eichholz, Journ. of Physiol. 14; Ad. Jolles, Malys Jahresber. 61.

<sup>8)</sup> Revue de médecine 17 (1897).

<sup>4)</sup> MALY, Annal. d. Chem. u. Pharm. 163; Disqué, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; STOKVIS, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1873, S. 211 u. 449; HOPPE-SEYLER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 7; Le Nobel., Pflügers Arch. 40; Nencki u. Sieber, Monatshefte f. Chem. 9 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 81.

<sup>5)</sup> Journ. of Physiol, 22.

Crobilin, 603

haben die beiden Stoffe eine wesentlich verschiedene Zusammensetzung. Das Zusammen-Hydrobilirubin enthält C 64,68; H 6,93; N 9,22 (MALY), während das Harn- Urobilins. urobilin dagegen C 63,46; H 7,67 und N 4,09 p. c. enthält. Das Urobilin aus den Fäzes, das Sterkobilin, hat dieselbe Zusammensetzung wie das Harnurobilin mit 4,17 p. c. Stickstoff.

Das Harnurobilin kann also nicht mit dem Hydrobilirubin identisch sein; dies schliesst aber natürlich nicht die Möglichkeit aus, dass das Urobilin, einer allgemein verbreiteten Ansicht gemäss, aus dem Bilirubin (wenn auch nicht durch einfache Reduktion und Wasseraufnahme) im Darme entsteht. Für diese Ansicht sprechen auch mehrere sowohl physiologische wie klinische Beobachtungen 1), unter denen zu nennen sind: das regelmässige Vorkommen im Darmkanale von aus Gallenfarbstoff unzweifelhaft entstandenem Sterkobilin von derselben Zusammensetzung wie das Harnurobilin; die Abwesenheit von Urobilin im Harne von Neugeborenen wie auch bei vollständig gehindertem Zufluss von Galle zum Darme und umgekehrt die vermehrte Urobilinausscheidung bei stärkerer Darmfäulnis. Auf der anderen Seite gibt es aber Forscher, die, wesentlich auf klinischen Beobachtungen gestützt, den ausschliesslich enterogenen Ursprung des Urobilins leugnen und das Urobilin durch eine Umwandlung des Bilirubins andererorts als im Darme, durch eine Oxydation desselben oder auch durch eine Umwandlung des Blutfarbstoffes, entstehen lassen?). Die Möglichkeit einer verschiedenartigen Entstehungsweise des Harnurobilins in Krankheiten ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; dass aber dieser Farbstoff unter physiologischen Verhältnissen aus dem Gallenfarbstoffe wenigstens hauptsächlich im Darme gebildet wird, dürfte wohl kaum zu bezweifeln sein.

Die Menge des Urobilins im Harne ist unter physiologischen Verhältnissen eine sehr wechselnde. Saillet fand 30-130 mg und G. Hoppe-Seyler 80 bis 140 mg in der 24 stündigen Harnmenge,

Über die Ausscheidung von Urobilin in Krankheiten liegen zahlreiche Beobachtungen von Jaffé, Disqué, Gerhardt, G. Hoppe-Seyler<sup>3</sup>) u. a. vor. Die Menge ist vermehrt bei Blutergüssen, in solchen Krankheiten, die mit Urobilin in einer Zerstörung von Blutkörperchen verbunden sind, wie auch nach Einwirkung von einigen Blutgiften, wie Antifebrin und Antipyrin. Sie ist ferner vermehrt gefunden bei Fieber, Herzfehlern, Bleikolik, atrophischer Leberzirrhose, nach Behebung von Gallenstauung und namentlich reichlich bei dem sogen. Urobilinikterus.

<sup>1)</sup> Vergl, hierüber: FR, MÜLLER, Schles. Gesellsch, f. vaterl, Kultur 1892; D. GERHARDT, Über Hydrobilirubin und seine Bez. zum Ikterus, Inaug.-Dissert., Berlin 1889; BECK, Wien. klin. Wochenschr. 1895; V. HARLEY, Brit. med. Journ. 1896.

<sup>2)</sup> Bezüglich der verschiedenen Theorien über die Entstehung des Urobilins vergl. man V. HARLEY, Brit. med. Journ. 1896; A. KATZ, Wien. med. Wochenschr. 1891, Nr. 28-32; GRIMM, VIRCHOWS Arch. 132; ZOJA in Conferenze cliniche italiane Ser. 1a Vol. 1. Conf. 7 a.

<sup>8)</sup> Hinsichtlich der hierher gehörenden Literatur wird auf die Dissertation von D. GER-HARDT, Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus, Berl. 1889, wie auch auf G. HOPPE-SEYLER, VIRCHOWS Arch. 124, hingewiesen.

Die Eigenschaften des Urobilins können je nach der Darstellungsweise und der Beschaffenheit des verwendeten Harnes etwas abweichend sein, und es können deshalb hier nur die wesentlichsten Eigenschaften erwähnt werden. Das Urobilin ist amorph, je nach der Darstellungsmethode braun, rötlich-braun, rot oder rotgelb. Es löst sich leicht in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform, weniger leicht in Äther und in Essigüther. In Wasser ist es wenig löslich, die Löslichkeit wird jedoch durch die Gegenwart von Neutralsalzen erhöht. Durch vollständige Sättigung mit Ammoniumsulfat kann es, besonders nach Zusatz von Schwefelsäure, vollständig aus dem Harne gefällt werden (MEHY)1). Von Alkalien wird es gelöst und durch Säurezusatz aus der alkalischen Lösung wieder gefällt. Aus der sauren (wässerig-alkoholischen) Lösung wird es von Chloroform teilweise aufgenommen; Alkalilösungen entziehen aber dem Chloroform das Urobilin. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen werden von einigen Metallsalzen (Zink und Blei) gefällt, von anderen, wie Quecksilberoxydsulfat, dagegen nicht. Von Phosphorwolframsäure wird es aus dem Harne gefällt. Das Urobilin gibt nicht die GMELINSche Gallenfarbstoffprobe. Dagegen gibt es mit Kupfersulfat und Alkali eine der Biuretprobe zum Verwechseln ähnliche Reaktion 2).

Optisches Terhalten.

robilino-

Jrobilins.

Die neutralen alkoholischen Urobilinlösungen sind bei grösserer Konzentration braungelb, bei grösserer Verdünnung gelb oder rosafarbig. Sie zeigen eine starke grüne Fluoreszenz. Die säurehaltigen alkoholischen Lösungen sind je nach der Konzentration braun, rotgelb oder rosarot. Sie fluoreszieren nicht, zeigen aber einen schwachen Absorptionsstreifen  $\gamma$  zwischen b und F, welcher an F angrenzt oder bei stärkerer Konzentration auch über F hinausreicht. Die alkalischen Lösungen sind je nach der Konzentration braungelb, gelb oder (die ammoniakalischen) gelblich grün. Setzt man der ammoniakalischen Lösung etwas Chlorzinklösung zu, so wird sie rot und zeigt eine prachtvolle grüne Fluoreszenz. Diese Lösung, wie auch die mit fixem Alkali alkalisch gemachten Lösungen zeigen einen dunkleren und schärfer begrenzten Streifen  $\delta$ , welcher zwischen b und F, ziemlich in der Mitte zwischen E und F liegt. Säuert man eine hinreichend konzentrierte Lösung von Urobilinalkali sehr vorsichtig mit Schwefelsäure an, so trübt sie sich und zeigt gerade auf E einen zweiten Streifen, der durch einen Schatten mit  $\gamma$  verbunden ist (Garrod und Hopkins, Saillet) $^3$ ).

Das Urobilinogen ist farblos oder nur sehr schwach gefärbt. Es wird wie das Urobilin beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat gefällt. Nach SAILLET kann man es dem mit Essigsäure angesäuerten Harne durch Schütteln mit Essigäther entziehen. Es löst sich ferner in Chloroform, Äthyläther und Amylalkohol. Es zeigt kein Absorptionsband im Spektrum, wird unter dem Einflusse des Sonnenlichtes und des Sauerstoffes leicht in Urobilin umgewandelt

<sup>1)</sup> Journ, de Pharm, et Chim, 1878, zit, nach MALYS Jahresber, 8.

Vergl. Salkowski, Berlin, klin. Wochenschr. 1897 und Stokvis, Zeitschr. f. Biologie 34.

<sup>3)</sup> GARROD u. HOPKINS, Journ. of Physiol. 20; SAILLET l. c.

und gibt nach Neubauer und Bauer 1) die Ehrlichsche Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd und Salzsäure (vergl. unten).

Zur Darstellung des Urobilins aus normalem Harn fällt man nach JAFFÉ den Harn mit Bleiessig, wäscht den Niederschlag mit Wasser aus, trocknet ihn bei Zimmertemperatur, kocht ihn dann mit Alkohol aus und zersetzt ihn mit kaltem, schwefelsäurehaltigem Alkohol. Die abfiltrierte, alkoholische Lösung verdünnt man mit Wasser, übersättigt mit Ammoniak und setzt Chlorzinklösung Der neue Niederschlag wird mit Wasser chlorfrei gewaschen, mit Alkohol ausgekocht, getrocknet, in Ammoniak gelöst und diese Lösung mit Bleizucker Darstellun gefällt. Diesen, mit Wasser gewaschenen und mit Alkohol ausgekochten Nieder- des Uro-bilins nach schlag zerlegt man mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, mischt die filtrierte alkoholische Lösung mit 1/2 Vol. Chloroform, verdünnt mit Wasser und schüttelt wiederholt aber nicht zu kräftig. Das Urobilin wird von dem Chloroform aufgenommen. Dieses letztere wird ein- bis zweimal mit nur wenig Wasser gewaschen und dann abdestilliert, wobei das Urobilin zurückbleibt. Aus urobilinreicheren Harnen kann man nach Jaffé den Farbstoff direkt mit Ammoniak und Chlorzink ausfällen und den Niederschlag wie oben behandeln.

Das von MEHY angegebene Verfahren (Ausfällung mit Ammoniumsulfat) ist von Garron und Hopkins derart abgeändert worden, dass sie zuerst die Harnsäure durch Sättigen mit Salmiak abscheiden und darauf das Filtrat mit Ammoniumsulfat sättigen. Das gefällte Urobilin wird hierdurch reiner als beim Sättigen mit dem Sulfate direkt. Aus dem trocken gewordenen Niederschlage methode wird das Urobilin mit viel Wasser ausgezogen, von neuem mit Ammoniumsulfat won Garro gefällt und dieses Verfahren, wenn nötig, mehrmals wiederholt. Der zuletzt erhaltene getrocknete Niederschlag wird in absolutem Alkohol gelöst. Bezüglich einer kleinen Abweichung von diesem Verfahren und einer zweiten Methode derselben Forscher wird auf die Originalarbeit hingewiesen?).

Darstel-

SAILLET entzieht dem Harne das Urobilinogen durch Schütteln des Harnes mit Essigäther bei Petroleumlicht. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden muss jedoch auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Zum Nachweis des Urobilins dienen: die Farbe der sauren, bezw. alkalischen Lösungen, die schöne Fluoreszenz der ammoniakalischen, mit Chlorzink versetzten Lösung und die Absorptionsstreifen im Spektrum. Im Fieberharne kann das Urobilin bisweilen direkt oder nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink mit dem Spektroskope nachgewiesen werden. Ebenso gelingt der Nachweis zuweilen in dem normalen Harne, entweder direkt oder nachdem der Harn an der Luft gestanden hat, bis das Chromogen in Urobilin umgesetzt worden Gelingt der Nachweis mittelst des Spektroskopes nicht in dem Harne, so kann man den letzteren mit einer Mineralsäure versetzen und mit Ather oder noch besser mit Amylalkohol ausschütteln. Die amylalkoholische Lösung wird direkt, bezw. nach Zusatz von einer stark ammoniakhaltigen alkoholischen Chlorzinklösung spektroskopisch untersucht. Nach Schlesinger 3) gelingt der Nachweis leicht, wenn man den Harn mit dem gleichen Volumen einer 10 prozentigen Lösung von Zinkazetat in absolutem Alkohol fällt. Es werden hierbei andere, störende Stoffe niedergeschlagen, und das Filtrat soll direkt die Fluoreszenz und das

bilins.

<sup>1)</sup> NEUBAUER, zitiert nach Zentralbl. f. Physiol. 19, S. 145; BAUER, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 4, S. 390.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol. 20.

<sup>3)</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1903.

Spektrum geben. Ein anderes, verhältnismässig einfaches Verfahren hat GRIMBERT 1)

angegeben.

Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins verfährt G. Hoppe-Seyler<sup>2</sup>) in folgender Weise. 100 ccm Harn werden mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der, erst nach längerer Zeit abfiltrierte Niederschlag wird auf dem Filtrum mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und, nach dem Abpressen, mit gleichen Teilen Alkohol und Chloroform wiederholt extrahiert. Die filtrierte Lösung wird im Scheidetrichter mit Wasser versetzt. bis das Chloroform sich gut abscheidet und ganz klar wird. Die Chloroformlösung wird dann in einem gewogenen Becherglase auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand bei 100°C getrocknet und darauf mit Äther extrahiert. Das Ätherextrakt wird filtriert, der Rückstand auf dem Filtrum in Alkohol gelöst, wieder in das Becherglas gebracht und eingedampft, worauf getrocknet und gewogen wird. Nach dieser Methode fand er im Tagesharn Gesunder 0,08 bis 0,14, im Mittel 0,123 g Urobilin.

Das Urobilin kann auch spektrophotometrisch, nach FR. MÜLLER oder nach SAILLET³, bestimmt werden. Nach SAILLET liegt die Grenze für die Wahrnehmbarkeit des Absorptionsbandes einer sauren Urobilinlösung bei einer Konzentration von 1 mg Urobilin in 22 ccm Lösung, wenn die Dicke der Flüssigkeitsschicht 15 mm beträgt. Behufs einer quantitativen Bestimmung hat man also die Urobilinlösung bis zu dieser Grenze zu verdünnen und dann die Menge aus dem bekannten Flüssigkeitsvolumen zu berechnen. Der frisch gelassene, vor dem Lichte geschützte Harn wird mit Essigsäure angesäuert, bei Petroleumlicht mit Essigäther vollständig ausgeschüttelt und das gelöste Urobilinogen mit Salpetersäure zu Urobilin oxydiert. Durch Zusatz von Ammoniak und Schütteln mit Wasser geht das Urobilin in wässerige Lösung über. Man säuert mit Salzsäure an und verdünnt, bis die obige Grenze erreicht wird.

Uroerythrin hat man denjenigen Farbstoff genannt, welcher die oft schön rote Farbe des Harnsedimentes (Sedimentum lateritium) bedingt. Es kommt auch oft, wenngleich in nur sehr kleiner Menge, in normalen Harnen gelöst vor. Seine Menge ist vermehrt nach starker Muskeltätigkeit, nach starkem Schwitzen, Unmässigkeit im Essen und im Genusse alkoholischer Getränke wie auch nach Verdauungsstörungen, bei Fieber, Zirkulationsstörungen in der Leber und bei mehreren anderen pathologischen Zuständen.

Das Uroerythrin, welches besonders von Zoja, Riva und Garron<sup>4</sup>) studiert worden ist, hat eine rosa Farbe, ist amorph und wird von dem Lichte, besonders wenn es gelöst ist, sehr schnell zerstört. Das beste Lösungsmittel ist Amylalkohol; weniger gut ist Essigäther und dann folgen Alkohol, Chloroform und Wasser. Die sehr verdünnten Lösungen zeigen rosa Farbe; die mehr konzentrierten sind rötlich orange oder feuerrot. Sie fluoreszieren weder direkt noch nach Zusatz von ammoniakalischer Chlorzinklösung, zeigen aber eine starke Absorption des Spektrums, die in der Mitte zwischen D und E anfängt, etwa bis zum F sich erstreckt und aus zwei breiten Streifen besteht, die durch einen Schatten zwischen E und b verbunden sind. Konzentrierte Schwefelsäure färbt eine Lösung von Uroerythrin schön karminrot; Salzsäure gibt eine rosa Farbe.

- 1) Vergl, Chem. Zentralbl, 1904, I, S. 1623.
- 2) Virciiows Arch. 124.
- 3) Fr. MÜLLER; vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 861; SAILLET I. c.
- 4) ZOJA, Arch. ital. di clinica med. 1893 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892; RIVA, Gaz. med. di Torino Anno 43, zit nach MALYS Jahresber. 24; GAEROD, Journ. of Physiol. 17 u. 21.

Bestimnung nach Saillet.

Quantitative Be-

itimmung.

roerythrin

Eigenschaften.

Von Alkalien wird es grasgrün und dabei findet oft zuerst ein Farbenwechsel von rosa zu Purpur und Blau statt. Das Uroerythrin soll nach PORCHER und HERVIEUX 1) ein Skatolfarbstoff sein.

Zur Darstellung des Uroerythrins löst man nach GARROD das Sediment in Wasser in gelinder Wärme und sättigt mit Salmiak, wobei der Farbstoff mit dem Ammoniumurate ge- Darstellun fällt wird. Man reinigt durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Salmiak, bis alles Urobilin entfernt worden ist. Man extrahiert zuletzt den Niederschlag auf dem Filtrum mit warmem Wasser im Dunklen, filtriert, verdünnt mit Wasser, entfernt rückständiges Hämatoporphyrin durch Schütteln mit Chloroform, säuert dann sehr schwach mit Essigsäure an und schüttelt mit Chloroform, welches das Uroerythrin aufnimmt. Das Chloroform wird im Dunkelu bei gelinder Wärme verdunstet.

Flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und, wie es scheint, auch Buttersäure kommen unter normalen Verhältnissen in dem Harne des Menschen (v. JACKSCH) wie auch in dem des Hundes und der Pflanzenfresser (SCHOTTEN) vor. Die an Kohlenstoff ärmeren Säuren, die Ameisensäure und die Essigsäure, sollen im Körper mehr beständig als die kohlenstoffreicheren sein und deshalb auch zu verhältnismässig grossem Teil unverändert in den Harn übergehen (SCHOTTEN). Normaler Menschenharn enthält ausserdem auch Stoffe, welche bei der Oxydation mit Kaliumchromat und Schwefelsäure Essigsäure geben (v. JAKSCH). Die Fettsäurer Menge der flüchtigen Fettsäuren im normalen Harne beträgt nach v. JAKSCH 0,008-0,009, nach v. Rokitansky 0,054 und nach Magrus-Levy 0,060 g, als Essigsäure berechnet, pro 24 Stunden. Die Menge ist vermehrt bei ausschliesslicher Ernährung mit Mehlspeisen (Roki-TANSKY) und in einigen Krankheiten, während sie in anderen vermindert ist (v. JAKSCH, ROSENFELD). Bei der alkalischen Gärung des Harnes entstehen grosse Mengen flüchtiger Fettsäuren, und der Gehalt an solchen kann 6-15 mal so gross wie im normalen Harne werden (Salkowski)<sup>2</sup>). Nicht flüchtige Fettsäuren sind von K. MÖRNER und HYBBINETTE<sup>5</sup>) als normale Harnbestandteile nachgewiesen worden.

Paramilchsäure soll im Harne Gesunder nach sehr anstrengenden Märschen vorkommen (COLASANTI und MOSCATELLI). In grösserer Menge ist sie im Harne bei akuter Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie (SCHULTZEN und RIESS) und besonders zeichlich bei Eklampsie (ZWEIFEL) gefunden worden. Nach den Untersuchungen von HOPPE-SEILER und ARAKI und v. TERRAY geht Milchsäure in den Harn über, sobald Sauerstoffmangel im Milchsäur Tierkörper entsteht, und daher rührt wahrscheinlich auch das Auftreten der Milchsäure im Harne nach epileptischen Anfällen (INOUYE und SAIKI) her. Nach Exstirpation der Leber bei Vögeln geht sie, wie MINKOWSKI 1) als erster gezeigt hat, in den Harn reichlich über.

Die Glyzerinphosphorsäure kommt höchstens spurenweise b) in dem Harne vor und sie dürfte wohl ein Zersetzungsprodukt des Lezithins sein. Das Vorkommen von Bernsteinsäure im normalen Harne ist Gegenstand streitiger Angaben gewesen.

Kohlehydrate und reduzierende Substanzen im Harne. Das spurenweise Vorkommen von Traubenzucker im Harne wurde durch die Untersuchungen von Brücke, Abeles und Udranszky, welch letzterer das regelmässige Vorkommen von Kohlehydraten im Harne gezeigt hat, im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, und ist durch die Untersuchungen von BAUMANN und hydrate. WEDENSKI, vor allem aber von Baisch, wohl endgültig bewiesen worden. Ausser der Glukose enthält der normale Harn nach Baisch eine andere, nicht näher

<sup>1)</sup> Journ, de Physiologie 7.

<sup>2)</sup> v. JARSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; SCHOTTEN, ebenda 7; ROKITANSKY. Wien. med. Jahrb. 1887; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; MAGNUS-LEVY, SAL-KOWSKI-Festschrift 1904; ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. 29.

<sup>8)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 7.

<sup>4)</sup> COLASANTI U. MOSCATELLI, MOLESCHOTTS Unters. 14; SCHULTZEN U. RIESS, Chem. Zentralbl. 1869; ZWEIFEL, Arch. f. Gynäkol. 76; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 16. 17. 19, vergl. auch IRISAWA, ebenda 17; v. TERRAY, PFLUGERS Arch. 65; vergl. übrigens SCHUTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; INOUYE u. SAIKI, ebenda 87; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21 u. 81.

<sup>5)</sup> Vergl. PASQUALIS, MALYS Jahresber. 24.

bekannte Zuckerart, nach Lemaire wahrscheinlich Isomaltose, und ausserdem enthält er, wie namentlich Landwehr, Wedenski und Baisch gezeigt haben, ein dextrinartiges Kohlehydrat (tierisches Gummi). Die, nach dem wohl kaum hinreichend zuverlässigen Benzoylierungsverfahren bestimmte Tagesmenge der unter normalen Verhältnissen ausgeschiedenen Kohlehydrate schwankt bedeutend, zwischen 1,5-5,09 g 1).

In dem mit Alkohol aus konzentrierten Harnen erhaltenen Niederschlage, dessen Stickstoff ("kolloidaler Stickstoff" nach SALKOWSKI) in normalen Harnen 2,34—4,08 p. c., in pathologischen 8—9 p. c. und in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie 21,8 p. c. von dem Gesamtstickstoffe betrug, fand SALKOWSKI") ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches nach vorheriger Spaltung mit Salzsäure alkalische Kupferlösung stark reduzierte.

Ausser Spuren von Zucker und den oben besprochenen reduzierenden Stoffen, Harnsäure und Kreatinin, enthält der Harn jedoch auch andere reduzierende Substanzen. Diese letzteren sind zum Teil gepaarte Verbindungen mit der dem Zucker nahestehenden Glukuronsäure C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>. Die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes entspricht nach den Bestimmungen verschiedener Forscher 1,5—5,96 p. m. Traubenzucker <sup>8</sup>). Der dem Traubenzucker allein zukommende Anteil der Reduktion ist gleich 0,1—0,6 p. m. gefunden worden.

Zur Bestimmung der Reduktionsfühigkeit des Harnes sind mehrere neuere Methoden ausgearbeitet worden. (Vergl. ROSIN, Münch. med. Wochenschr. 46; NIEMILOWICZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36; NIEMILOWICZ mit GITTELMACHER-WILENKO, ebenda Bd. 36 und HELIER, Compt. rend. 129).

Gepaarte Glukuronsäuren kommen, wie schon Flückiger wahrscheinlich gemacht hatte, aber erst Mayer und Neuberg 4) in exakter Weise gezeigt haben, in sehr kleinen Mengen im normalen Harne vor. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Phenol- und nur um sehr kleine Mengen von Indoxyl- bezw. Skatoxylglukuronsäure. Die Menge der aus solchen gepaarten Glukuronsäuren im normalen Harn gewonnenen Glukuronsäure ist von Mayer und Neuberg auf 0,04 p. m. geschätzt worden. Ausser diesen gepaarten Glukuronsäuren kommt vielleicht bisweilen im Harne die von Neuberg und Neimann 5) synthetisch dargestellte Harnstoffglukuronsäure, die Ureidoglukuronsäure, vor.

Gepaarte Glukuronsäuren.

Reduzierende

Substanzen.

In viel reichlicheren Mengen können gepaarte Glukuronsäuren in den Harn übergehen nach Verabreichung von verschiedenen Arzneimitteln, wie Chloralhydrat, Kampfer, Naphthol, Borneol, Terpentin, Morphin und vielen anderen Substanzen. Ebenso kann die Glukuronsäureausscheidung bedeutend vermehrt sein bei schweren Respirationsstörungen, starker Dyspnoe, beim Diabetes mellitus und bei direkter Zufuhr von grösseren Traubenzuckermengen. — Wie in einem vorigen Kapitel (3 S. 122) angegeben wurde, soll nach P. Mayer die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure nehmen, und der Ursprung

<sup>1)</sup> LEMAIRE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; BAISCH, ebenda 18, 19 u. 20. Hier wie auch in dem Aufsatze von TREUPEL, ebenda 16, sind die Arbeiten anderer Forscher referiert worden. Vergl. auch v. ALFTHAN, Deutsch. med. Wochenschr. 26.

<sup>2)</sup> Berlin, klin, Wochenschr, 1905.

<sup>3)</sup> FLÜCKIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. Vergl. ferner HUPPERT-NEUBAUER, S. 72.

<sup>4)</sup> FLÜCKIGER 1. c.; MAYER u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 44.

der Glukuronsäure wäre also in der Glukose zu suchen. Da nun eine Paarung der Glukuronsäure mit anderen, namentlich aromatischen Atomkomplexen diese Säure vor der Verbrennung im Tierkörper schützt, könnte man erwarten, dass nach Einführung eines solchen Atomkomplexes in den Körper bei gleichzeitiger Glykosurie eine der vermehrten Ausscheidung von gepaarter Glukuronsäure entsprechende Abnahme der Glukoseausscheidung stattfinden würde. Die zur Prüfung dieser Möglichkeit von O. Loewi 1) an Hunden ausgeführten Versuche mit Verabreichung von Kampfer bei gleichzeitigem Phlorhizindiabetes entsprachen indessen nicht einer solchen Erwartung. Trotz reichlicher Ausscheidung von Kamphoglukuronsäure wurde nämlich die Zuckerausscheidung nur wenig und gar nicht im Verhältnis zur Menge der gepaarten Glukuronsäure herabgesetzt. negativen Resultate gegenüber stehen die positiven Resultate von PAUL MAYER<sup>2</sup>). Kaninchen führen normalerweise fast allen eingeführten Kampfer in gepaarte Glukuronsäure über. Liess nun MAYER solche Tiere mehrere Tage hungern, so konnte er sie so arm an glukuronsäureliefernden Muttersubstanzen (Glykogen) machen, dass sie nach Zufuhr von Kampfer nur eine kleine Menge Glukuronsäure ausschieden. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Kampfer und Traubenzucker, bei fortdauernder Nahrungsentziehung, stieg nun aber die Glukuronsäureausscheidung wieder auf dieselbe Höhe wie vor der Hungerperiode, was also zeigen würde, dass der Zucker hier mit Kampfer zu Glukuronsäure sich gepaart hatte. Auch HILDEBRANDT 3) hat Versuche ausgeführt, welche eine Glukuronsäurebildung aus Zucker sehr wahrscheinlich machen. Die Beobachtungen von MAYER stimmen indessen nicht mit den neueren Untersuchungen von Fenyvessy4) überein, und auch in dieser Frage sind also die Angaben streitig.

Die gepaarten Glukuronsäuren entstehen, wie man auf Grund der Untersuchungen von Sundwik, Fischer und Piloty 5) allgemein annimmt, in der Weise, dass zunächst eine Bindung des Paarlings an Glukose geschieht unter Festlegung der Aldehydgruppe und dass dann die endständige Alkoholgruppe CH. OH zu COOH oxydiert wird. Die gepaarten Glukuronsäuren scheinen wenigstens in den meisten Fällen nach dem Glykosidtvpus gebaut zu sein, eine Anschauung, welche durch die Synthesen der Phenolglukuronsäure und der Euxanthonglukuronsäuren durch Neuberg und Neimann 6) noch weiter begründet worden ist. - Auf Grund ihrer Spaltbarkeit (so weit dieselbe bisher untersucht worden ist) durch Kefirlaktase und Emulsin, nicht aber durch Hefelaktase (NEUBERG und WOHL-GEMUTH) 7), dürften die gepaarten Glukuronsäuren zu der  $\beta$ -Reihe der Glykoside zu

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 47.

<sup>3)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44.

<sup>4)</sup> Vergl. MALYS Jahresber. 84.

<sup>5)</sup> E. SUNDWIK, Akademische Abhandlung Helsingfors 1886, s. auch MALYS Jahresber. 16, S. 76; FISCHER u. PILOTY, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 24.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 44.

<sup>7)</sup> Vergl. NEUBERG, Ergebnisse der Pysiol. Bd. 8, Abt. 1, S. 444.

rechnen sein Die Ureidoglukuronsäure ist jedoch nicht nach dem Glykosid-, sondern nach dem Aldehydimintypus, H<sub>2</sub>N.CO.N.CH.(CHOH)<sub>4</sub>.COOH, gebaut. Auch die reduzierende Urochloralsäure dürfte kaum nach dem Glykosidtypus gebaut sein.

Je nach der Natur des zweiten Paarlings zeigen die verschiedenen gepaarten Glukuronsäuren ein verschiedenes Verhalten; sie drehen jedoch alle die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, während die Glukuronsäure selbst rechtsdrehend ist. Unter Aufnahme von Wasser können sie in Glukuronsäure und die zugehörigen Paarlinge gespalten werden. Sie werden von Bleiessig oder von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Die meisten gepaarten Glukuronsäuren wirken allerdings nicht reduzierend. Einige reduzieren aber Kupferoxyd und gewisse andere Metalloxyde in alkalischer Lösung und können infolge hiervon bei Untersuchung des Harnes auf Zucker zu Verwechselungen Veranlassung geben. Da der Nachweis der gepaarten Glukuronsäuren in erster Linie bei der Prüfung des Harnes auf Zucker in Betracht kommt, soll dieser Nachweis im Zusammenhange mit den Zuckerproben im Harne abgehandelt werden.

Schwefelhaltige organische Verbindungen, zum Teil unbekannter Art, welche beim Menschen wenigstens zum Teil aus Rhodanalkali, 0,04 (GSCHEIDLEN) - 0,11 p. m. (J. Munk)<sup>1</sup>), Zystin oder dem Zystin verwandten Substanzen, Taurinderivaten, Chondroitinschwefelsäure, Proteinstoffen, zum grossen Teil aber aus Antoxyproteinsäure, Oxyproteinsäure, Alloxyproteinsäure und Uroferrinsäure bestehen, finden sich sowohl in Menschen- wie in Tierharnen. Der Schwefel dieser zum Teil unbekannten Verbindungen wird von Salkowski2) als "neutraler" zum Unterschiede von dem "sauren" Schwefel der Sulfate und Ätherschwefelsäuren bezeichnet. Den neutralen Schwefel im normalen Harne bestimmten SALKOWSKI zu 15 p. c., STADTHAGEN zu 13,3-14,5 p. c., Lépine zu 20 und Harnack und Kleine 8) zu 19-24 p. c. des Gesamtschwefels. Bei gesteigertem Eiweisszerfall, wie beim Hungern (FR. MÜLLER), bei Sauerstoffmangel (REALE und BOERI, HARNACK und KLEINE 3) bei der Chloroformnarkose (KAST und MESTER) wie auch nach PRESCH und YVON 4) durch Einführung von Schwefel wird die Menge des neutralen Schwefels vermehrt. Die Menge des letzteren wechselt jedoch nach Benedict innerhalb ziemlich enger Grenzen und ist besonders nach Folin in viel geringerem Grade als die Sulfatausscheidung von der Grösse des Eiweissstoffwechsels abhängig. Die Relation zwischen neutralem und saurem Schwefel hängt in erster Linie von der Grösse der Schwefelsäureausscheidung ab. Nach HARNACK und KLEINE 5) soll das Verhältnis des oxydierten Schwefels zum Gesamtschwefel stets in gleichem Sinne

d saurer hwefel.

Eigenhaften

sutraler d saurer hwefel.

<sup>1)</sup> GSCHEIDLEN, PFLÜGERS Arch. 14; MUNK, VIRCHOWS Arch. 69.

<sup>2)</sup> Ebenda 58 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

<sup>3)</sup> STADTHAGEN, VIRCHOWS Arch. 100; LÉPINE, Compt. rend. 91, 97; HARNACK und Kleine, Zeitschr. f. Biologie 87.

<sup>4)</sup> FR. MÜLLER, Berlin, klin, Wochenschr. 1887; REALE U. BOERI, MALYS Jahresber. 24; HARNACK U. KLEINE I. C.; PRESCH, VIRCHOWS Arch. 119; Yvon, Arch. de Physiol. (5) 10.

<sup>5)</sup> BENEDICT, Zeitschr. f. klin. Med. 86; HARNACK u. KLEINE l. c.; FOLIN, Amer. Journ. of Physiol. 18.

wie das des Harnstoffes zum Gesamtstickstoff im Harne sich verändern. Je mehr unoxydierter Schwefel ausgeschieden wird, um so reichlicher erscheinen also im Harne auch Stickstoffverbindungen, die nicht Harnstoff sind, eine Angabe, die mit den neueren Beobachtungen im Einklange ist, denen zufolge der neutrale Schwefel zum grossen Teil von den obengenannten verschiedenen Proteinsäuren und der Uroferrinsäure stammt.

Nach Lépine ist ein Teil des neutralen Schwefels leichter (d. h. direkt mit Chlor Neutr oder Brom) zu Schwefelsäure oxydierbar als der andere, welcher erst nach dem Schmelzen mit Kali und Salpeter in Schwefelsäure übergeht. Nach W. Smith') ist es wahrscheinlich, dass der am schwersten oxydierbare Teil des neutralen Schwefels als Sulfosäuren vorkommt. Eine vermehrte Ausscheidung des neutralen Schwefels ist bei verschiedenen Krankheiten, wie bei Pneumonie, Zystinurie und namentlich bei gehindertem Abfluss der Galle in den Darm beobachtet worden.

Die Gesamtmenge des Schwefels im Harne bestimmt man durch Schmelzen des festen Harnrückstandes mit Salpeter und Ätzkali. Die Menge des neutralen Schwefels dagegen bestimmt man als Differenz zwischen dem Gesamtschwefel einerseits und dem Schwefel der Sulfat- und Ätherschweselsäuren andererseits. Den leichter oxydierbaren Anteil des neutralen Schwefels bestimmt man durch Oxydation mit Brom oder Kaliumchlorat und Salzsäure (Lépine, Jerome) 2).

Schwefelwasserstoff kommt im Harne nur unter abnormen Verhältnissen oder als Zersetzungsprodukt vor. Der Schwefelwasserstoff kann durch Einwirkung bestimmter Bakterien aus den schwefelhaltigen organischen Substanzen des Harnes (aus dem neutralen Schwefel) Sehwing wassel entstehen (Fr. MÜLLER, SALKOWSKI)<sup>3</sup>). Als die Quelle des Schwefelwasserstoffes hat man jedoch auch die unterschweftigsauren Salze bezeichnet. Das Vorkommen von Hyposulfiten im normalen Menschenharne, welches von HEFFTER behauptet wurde, wird indessen von Salkowski und Presch 4) bestritten. Im Harne von Katzen kommen dagegen Hyposulfite konstant und in dem der Hunde in der Regel vor.

Antoxyproteinsäure ist eine stickstoffreiche, schwefelhaltige Säure, welche Bondzynski, Dombrowski und Panek 5) aus Menschenharn isoliert haben. Die Zusammensetzung der Säure war: C 43,21; H 4,91; N 24,4; S 0,61 und 10 26,33 p. c. Ein Teil des Schwefels kann durch Alkali abgespaltet werden. Die Säure ist löslich in Wasser, rechtsdrehend und wird nur aus konzentrierter Lösung durch Phosphorwolframsäure gefällt. Sie gibt keine der Farbenreaktionen des Eiweisses, gibt aber die Ehrlichsche Diazoreaktion (vergl. unten). Die Salze mit Alkalien, Baryum, Kalzium und Silber sind in Wasser löslich; von diesen Salzen ist das Baryum- und in noch höherem Grade das Silbersalz schwer löslich in Alkohol. Die freie Säure und ihre Salze werden von Quecksilber-Nitrat und Azetat gefällt, mit dem letztgenannten Reagenze sogar aus stark mit Essigsäure angesäuerten Lösungen. Bleiessig fällt die reine Säure nicht.

Oxyproteinsäure haben Bondzynski und Gottließ) eine, später von BONDZYNSKI, DOMBROWSKI und PANEK weiter studierte, stickstoff- und schwefelhaltige Säure im Menschenharne genannt. Die Säure enthält C 39,62, H 5,64; N 18,08, S 1,12 und 0 35,54 p. c. und sie enthält auch abspaltbaren Schwefel. Sie liefert bei ihrer Spaltung kein Tyrosin. Sie gibt nicht die Ehrlichsche

<sup>1)</sup> LÉPINE l. c.; SMITH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

<sup>2)</sup> JEROME, PELÜGERS Arch. 60.

<sup>8)</sup> FR. MÜLLER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; SALKOWSKI, ebenda 1888.

<sup>4)</sup> HEFFTER, PFLUGERS Arch. 88; SALKOWSKI, ebenda 89; PRESCH, VIRCHOWS Arch. 119.

b) Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

<sup>6)</sup> Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1897, Nr. 33.

ryproteinsaure.

Diazoreaktion und weder die Xanthoprotein- noch die Biuretreaktion. Sie gibt eine schwach angedeutete Millonsche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt, aus welchem Grunde sie auch zu einem Fehler bei der Pflüger-Bohlandschen Harnstoffbestimmung führt. Die in Wasser lösliche Säure wird von Quecksilbernitrat und -Azetat bei neutraler Reaktion, nicht aber von Bleiessig gefällt. Die Salze sind in Wasser leicht löslich und weniger schwerlöslich in Alkohol als die entsprechenden Salze der Antoxyproteinsäure.

Die Säure, welche namentlich im Harne von mit Phosphor vergifteten Hunden in grösserer Menge gefunden wurde (Bondzynski und Gottlieb), betrachtet man ebenso wie die vorige als ein intermediäres Oxydationsprodukt des Eiweisses, und die Oxyproteinsäure scheint ein höheres Stadium der Oxydation oder des Eiweissabbaues als die Antoxyproteinsäure zu repräsentieren.

Die von Clortta als Uroprotsäure bezeichnete Säure dürste auf Grund der neueren Untersuchungen von Bondzynski, Dombrowski und Panek ein Gemenge von mehreren Stoffen sein. Ähnliches gilt, wie es scheint, auch für das von Pregl¹) aus dem Harne dargestellte oxyproteinsaure Baryum.

lloxyproeinsäure. Alloxyproteinsäure ist eine dritte, den vorigen nahestehende Säure, die zuerst von Bondzynski und Panek<sup>2</sup>) aus dem Harne isoliert und dann von ihnen gemeinsam mit Dombrowski eingehender studiert wurde. Die Zusammensetzung ist auf Grund der neuesten Untersuchungen C 41,33; H 5,70; N 13,55; S 2,19 und O 37,23 p. c. Die freie Säure ist löslich in Wasser. Sie gibt weder die Biuretreaktion noch die Ehrlichsche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt. Zum Unterschied von der vorigen Säure wird sie von Bleiessig gefällt und ihre Salze sind auch weniger löslich in Alkohol.

Die Darstellung der drei genannten Säuren basiert zum Teil darauf, dass nur die Alloxyproteinsäure von Bleiessig gefällt wird und dass die zwei anderen Säuren aus dem Filtrate mit Quecksilberazetat gefällt werden können, die Antoxyproteinsäure bei essigsaurer, die Oxyproteinsäure dagegen bei neutraler Reaktion. Die Darstellung ist jedoch eine sehr mühsame und umständliche, und es muss deshalb bezüglich derselben auf die Originalarbeit<sup>3</sup>) hingewiesen werden.

Uroferrinsäure ist eine von Thiele 1) nach der Siegfriedschen Methode zur Reindarstellung der Peptone aus dem Harne isolierte Säure, welche ebenfalls Schwefel — 3,46 p. c. — enthält und deren Formel C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>SO<sub>19</sub> ist. Die Säure stellt ein weisses Pulver dar, welches in Wasser, gesättigter Ammoniumsulfatlösung und Methylalkohol leicht löslich ist. Sie ist schwerlöslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Benzol, Chloroform, Äther und Essigäther. Etwa die Hälfte des Schwefels kann durch Sieden mit Chlorwasserstoffsäure als Schwefelsäure abgespaltet werden. Die Säure gibt weder die Biuretreaktion noch die Reaktionen von Millon oder Adamkiewicz. Von Quecksilbernitrat und -Sulfat und ebenso von Phosphorwolframsäure wird sie reichlich gefällt. Die Säure ist

/roferrinsäure.

<sup>1)</sup> CLOETTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 40; PREGL, PFLÜGERS Arch. 75.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Gesellsch. 85.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

<sup>4)</sup> Ebenda 37.

sechsbasisch, ihre spez. Drehung war  $(a)D = -32,5^{\circ}$ . Als Spaltungsprodukte wurden Melaninsubstanzen, Schwefelsäure und Asparaginsäure aber keine Hexon-Die Existenz dieser Säure ist von Bondzynski, Dombrowski und Panek in Zweifel gezogen worden.

ABDERHALDEN und PREGL¹) haben gezeigt, dass im Menschenharne normalerweise Verbindungen vorkommen, welche vielleicht zu den Polypeptiden in Polypeptiden in tid naher Beziehung stehen und welche bei der Hydrolyse durch Säuren wenigstens einen Teil der im Eiweissmoleküle vorhandenen Bausteine - in dem untersuchten Falle reichlich Glykokoll, ferner Leuzin, Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin und wahrscheinlich auch Asparaginsäure — liefern. In welcher Beziehung diese polypeptidähnlichen Stoffe zu den obengenannten Proteinsäuren und der Uroferrinsäure stehen, ist noch nicht untersucht worden.

Aminasäuren können wenn sie in grösseren Mengen in den Körper eingeführt werden auch zum Teil in den Harn übergehen, was für das r-Alanin von R. HIRSCH für den Hund, von Plaut und Reese für Hund und Mensch und von Abderhalden und Samuely 1) für das razemische Leuzin beim Kaninchen nachgewiesen worden ist. Embden und Reese, Forssner, ABBERHALDEN und Schittenhelm und Samuely 3) konnten mittelst der Naphthalinsulfochloridmethode Glykokoll im normalen Menschenharne nachweisen, und dieses Glykokoll dürfte meistens in einer durch Alkali spaltbaren Verbindung im Harne vorkommen. In normalem Menschenharne sind sonst, abgesehen von dem Glykokoll, trotz zahlreicher Untersuchungen Aminosäuren nicht oder höchstens nur spurenweise nachgewiesen worden, während man dagegen unter pathologischen Verhältnissen solche mehrmals gefunden hat. Die Aminosäurenfraktion im Harne scheint auch im Hunger und im Höhenklima eine Vermehrung erfahren zu können (LOEWY 4).

Phosphorhaltige organische Verbindungen, wie Glyzerinphosphorsäure, Phosphorfleischsäure (ROCKWOOD) u. a., welche beim Schmelzen mit Salpeter und Alkali Phosphorsäure geben, finden sich auch im Harne (Lépine und Eymonnet, Oertel). Bei einer Ausscheidung von täglich ungefähr 2,0 g Gesamt- $P_2O_5$  werden nach Oertel im Mittel etwa 0,05 g  $P_2O_5$  als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden. Nach Symmens<sup>5</sup>) kann in vielen pathologischen Substa Zuständen die organisch gebundene Phosphorsäure 25--50 % der gesamten Phosphorsäure betragen. Bei lymphatischer Leukämie und ganz besonders bei degenerativen Krankheiten des Nervensystemes steigt ihre Menge.

Enzyme verschiedener Art hat man aus dem Harne isoliert. Als solche sind zu nennen: Pepsin (BRÜCKE u. a), welches nach MATTHES unzweiselhaft vom Magen stammt, diastatisches Enzym (Cohnheim u. a.), Trypsin u. a. )

Muzin. Die Nubecula besteht, wie K. MÖRNER?) gezeigt hat, aus einem Mukoid, welches 12,74 p. c. N und 2,3 p. c. S enthält. Dieses Mukoid, welches anscheinend von den Harnwegen stammt, kann auch in sehr geringer Menge in den Harn in Lösung übergehen. Über die Natur des im Harn sonst angeblich vorkommenden Muzins und Nukleoalbumins vergl. man unten (pathol. Harnbestandteile).

Ptomaine und Leukomaine oder giftig wirkende Substanzen unbekannter Art, welche oft als alkaloidäbnliche Substanzen bezeichnet werden, sollen im normalen Harne vorkommen

÷

Ami

Phosp

Enzy

Muz

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

<sup>2)</sup> RAHEL HIRSCH, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1; PLAUT u. REESE, HOFMEISTERS Beiträge 7; ABDERHALDEN u. SAMUELY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>3)</sup> EMBDEN u. REESE, HOFMRISTERS Beiträge 7; G. FORSSNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47; ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM, ebenda 47; SAMUELY, ebenda 47.

<sup>4)</sup> Deutsch. Med. Wochenschr. 1905.

<sup>5)</sup> ROCKWOOD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind. Vergl. KELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; MANDEL U. OERTEL, MALYS Jahresber. 81; SYMMERS, Biochem. Zentralbl. 8, S. 617.

<sup>6)</sup> Hinsichtlich der Literatur über Enzyme im Harne wird auf HUPPERT-NEUBAUER, S. 599, verwiesen. MATTHES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49.

<sup>7)</sup> Skand, Arch. f. Physiol. 6.

**Ptomaine** id Leukomaine.

(POUCHET, BOUCHARD, ADUCCO u. a.). Unter pathologischen Verhältnissen kann die Menge dieser Stoffe vermehrt sein (BOUCHARD, LÉPINE und GUERIN, VILLIERS, GRIFFITHS, ALBU u. a.). Unter anderen hat besonders Bouchard die giftigen Eigenschaften des Harnes zum Gegenstand mehr eingehender Untersuchungen gemacht. Er hat dabei gefunden, dass der Nachtharn weniger giftig als der Tagesharn ist und dass die giftigen Bestandteile im Tages- und Nacht-harne nicht dieselben Wirkungen haben. Um die Giftigkeit des Harnes unter verschiedenen Verhältnissen vergleichen zu können, bestimmt Buchard den urotoxischen Koeffizienten und als solchen bezeichnet er das Gewicht der Kaninchen in Kilo, welches durch die vom Kilo Körpergewicht des Versuchsindividuums in 24 Stunden entleerte Harnmenge getötet wird 1).

Dass unter pathologischen Verhältnissen Ptomaine in dem Harne vorkommen können,

ist von BAUMANN und v. Udranszky gezeigt worden. In dem Harne eines an Zystinurie und Blasenkatarrh leidenden Patienten wiesen sie nämlich die zwei von Brieger entdeckten und zuerst isolierten Ptomaine, das Putreszin  $C_4H_{12}N_2$  (Tetramethylendiamin), und das Kadarerin,  $C_5H_{14}N_2$  (Pentamethylendiamin), nach. Das letztgenannte ist dann auch von STADTHAGEN und BRIEGER in zwei Fällen von Zystinurie gefunden worden. Weder diese noch andere Diamine konnten unter physiologischen Verhältnissen im Harne von BRIEGER, UDBANSKY und BAUMANN und STADTHAGEN nachgewiesen werden, während dagegen Don-larngifte. BROWSKI<sup>2</sup>) in normalem Harne Kadaverin, nebst einem anderen Ptomain von der Formel C2H15NO2, und KUTSCHER und LOHMANN Neurin fanden. Das Vorkommen im normalen Harne von besonderen Harngiften überhaupt wird übrigens von einigen Forschern, wie von STADT-HAGEN, BECK und v. D. BERGH<sup>3</sup>), verneint. Die giftigen Wirkungen des Harnes sollen nach ihnen zum wesentlichen Teil von den Kalisalzen und zum Teil auch von der Summe der Giftwirkungen der anderen, für sich wenig giftigen normalen Harnbestandteile (Harnstoff, Kreatinin u. a.) herrühren. Das Vorkommen von besonderen Harngiften unter normalen Verhältnissen dürfte indessen auf Grund der zahlreichen, hierüber vorliegenden Angaben schwer zu verneinen sein, wenn auch diese Substanzen noch nicht ihrer chemischen Natur nach hinreichend bekannt sind.

hloride

In Tierharnen hat man mehrere, in Menschenharnen nicht gefundene Stoffe beobachtet. Zu diesen gehören: die schon oben besprochene Kynurensäure, die im Hundeharne ebenfalls gefundene Urokaninsäure, welche in irgend einer Beziehung zu den Purinbasen zu stehen erharne. scheint, die aus Kuhharn bei der Destillation erhaltenen Säuren, Damalur- und Damolsäure — nach Schotten<sup>4</sup>) wahrscheinlich ein Gemenge von Benzoesaure mit flüchtigen Fettsauren und die in Harnkonkrementen gewisser Tiere gefundene Lithursäure.

## III. Anorganische Bestandteile des Harnes.

Chloride. Das im Harne vorkommende Chlor ist zweifelsohne auf sämtliche in diesem Exkrete enthaltene Basen verteilt; die Hauptmasse desselben betrachtet man jedoch als an Natrium gebunden. In Übereinstimmung hiermit drückt man auch allgemein die Menge des Chlors im Harne in NaCl aus.

Die Frage, ob ein Teil des im Harne enthaltenen Chlors in organischer Bindung vorkommt, wie Berlioz und Lepinois behaupteten, ist noch streitig<sup>5</sup>).

Der Gehalt des Harnes an Chlorverbindungen unterliegt bedeutenden Schwankungen. Im allgemeinen berechnet man jedoch denselben für einen ge-

- 1) Ausführlicheres über Ptomaine und Leukomaine im Harne bei HUPPERT-NEUBAUER, S. 403 u. f., wo man auch die einschlägige Literatur findet.
- 2) BAUMANN U. UDRÁNSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; STADTHAGEN U. BRIEGER, VIRCHOWS Arch. 115: DOMBROWSKI, Arch. polonais. d. scienc. biol. 1903; Kutscher u. Loh-MANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.
- 3) STADTHAGEN, Zeitschr. f. klin. Med. 15; Beck, Pflügers Arch. 71; van der Bergh, Zeitschr, f. klin, Med. 35.
  - 4) Zeitschr, f. physiol, Chem, 7.
- 5) Bernioz et Lepinois, vergl. Chem. Zentralbl. 1894, 1 und 1895, 1; ferner Petit u. Terrat, chenda 1894, 2 und Vitali, chenda 1897, 2; Ville et Moitessier, Malys Jahresber. 31; Mehlere, chenda; Bruno, chenda, S. 452.

sunden, erwachsenen Mann bei gemischter Kost zu 10-15 g NaCl pro 24 Stun-Auf die Menge des Kochsalzes im Harne wirkt vor allem der Salzgehalt der Nahrung ein, mit welchem die Chlorausscheidung zu- und abnimmt. Reichliches Wassertrinken steigert auch die Chlorausscheidung, welche angeblich während der Arbeit grösser als in der Ruhe (während der Nacht) sein soll. Gewisse organische Chlorverbindungen, wie z. B. Chloroform, können die Ausscheidung von anorganischen Chloriden durch den Harn steigern (Zeller, Kast)<sup>1</sup>).

Bei Diarrhöen, bei schneller Bildung von grösseren Transsudaten und Exsudaten wie auch bei akuten fieberhaften Krankheiten zur Zeit der Krise, kann die Kochsalzausscheidung bedeutend herabgesetzt sein. In Krankheiten im übrigen kann die Chlorausscheidung bedeutende Abweichungen von dem normalen Verhalten zeigen; hier wie im physiologischen Zustande übt jedoch die Kochsalzaufnahme mit der Nahrung den grössten Einfluss auf die NaCl-Ausscheidung aus<sup>2</sup>).

Die quantitative Bestimmung des Chlors im Harne geschieht am einfachsten durch Titration mit Silbernitratlösung, wobei der Harn jedoch weder Eiweiss (welches, wenn es vorkommt, durch Koagulation entfernt werden muss), noch Jod-, bezw. Bromverbindungen enthalten darf.

Bei Gegenwart von Bromiden oder Jodiden verdunstet man eine abgemessene Menge Harn zur Trockne, verbrennt den Rückstand mit Salpeter und Soda, löst die Schmelze in Wasser und entfernt das Jod oder Brom durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und etwas Nitrit und vollständiges Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff. In der so behandelten und Flüssigkeit kann man dann nach der Volhandschen Methode mit Silbernitrat die Chloride titrieren. Die Menge der Bromide oder Jodide berechnet man als Differenz aus der Menge Silbernitratlösung, welche zur Titration dieser Lösung der Schmelze einerseits und des entsprechenden Volumens des ursprünglichen Harnes andererseits verbraucht worden ist.

Die sonst ausgezeichnete Titriermethode von Mohr, nach welcher mit Silbernitrat in neutraler Flüssigkeit mit neutralem Kaliumchromat als Indikator titriert wird, kann bei genauen Arbeiten nicht im Harne direkt zur Anwendung kommen. Es werden nämlich von dem Silbersalze auch organische Harnbestandteile ausgefällt, und die Zahlen für das Chlor fallen infolge hiervon etwas zu Mohr. Will man nach dieser Methode arbeiten, so müssen deshalb auch die organischen Harnbestandteile zuerst unschädlich gemacht werden. Zu dem Zwecke verdunstet man gewöhnlich 5-10 ccm Harn nach Zusatz von 1 g chlorfreier Soda und 1-2 g chlorfreiem Salpeter vollständig zur Trockne und äschert vorsichtig ein. Die Schmelze löst man in Wasser, säuert die Lösung erst schwach mit Salpetersäure an und neutralisiert dann genau mit reinem kohlensaurem Kalk. Diese neutrale Lösung wird zu der Titrierung verwendet.

Die Silbernitratlösung kann eine  $\frac{10}{N}$ -Lösung sein. Oft gibt man ihr aber eine solche Stärke, dass je 1 ccm 0,006 g Cl, bezw. 0,010 g NaCl entspricht. In diesem letztgenannten Falle enthält die Lösung 29,075 g AgNO<sub>3</sub> im Liter.

Modifikationen der Mohrschen Methode sind von Freund und Toepfer wie auch von Bödtker³) angegeben worden.

1

3) FREUND u. TOEPFER, MALYS Jahresber. 22; BÖDTKER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

<sup>1)</sup> ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; Kast, ebenda 11; VITALI, Chem. Zentralbl.

<sup>2)</sup> Über die Chlorausscheidung in Krankheiten vergl. man: Albu und Neuberg, Physiologie u. Pathologie des Mineralstoffwechsels Berlin 1906.

sche Titriermethode

Die Methode von Volhard. Statt der vorhergehenden benutzt man allgemein die Volhardsche Methode, welche im Harne direkt zur Verwendung kommen kann. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes. Aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harne fällt man alles Chlor mit überschüssigem Silbernitrat aus, filtriert ab und bestimmt in einem abgemessenen Teil des Filtrates mit Rhodanalkalilösung die Menge des überschüssig zugesetzten Silbersalzes. Dieses letztere wird von der Rhodanlösung vollkommen gefällt, und als Indikator benutzt man dabei eine Lösung von Ferrisalz, welches bekanntlich mit der kleinsten Menge Rhodan eine von Eisenrhodanid rotgefärbte Flüssigkeit gibt.

Liche ILGeungen.

Zu dieser Titrierung sind erforderlich: 1. Eine Silbernitratlösung welche 29,075 g AgNO<sub>3</sub> im Liter enthält und von welcher also 1 ccm 0,010 g NaCl oder 0,00607 g Cl entspricht; 2. eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von chlorfreiem Eisenalaun oder Ferrisulfat; 3. chlorfreie Salpetersaure von dem spez. Gewichte 1,2 und 4. eine Rhodankaliumlösung, welche 8,3 g KCNS im Liter enthält und von welcher 2 ccm also 1 ccm der Silbersalzlösung entspechen.

Losung.

Man löst etwa 9 g Rhodankalium in Wasser und verdünnt zum Liter. Den Gehalt dieser Lesung an KRh bestimmt man darauf mit der Silbernitratiosung in folgender Weise, Von der Silbersalzlösung misst man 10 ccm ab, setzt dann 5 ccm Salpetersäure und 1−2 ccm Ferrisalzlösung zu und verdünnt mit Wasser zu etwa 100 ccm. Hierauf lässt man unter stetigem Umrühren die Rhodanlösung aus der Burette zufliessen, bis eine nach Umrühren und Prütung nicht verschwindende schwache Rotfarbung der Flüssigkeit eintritt. Dem in dieser Weise der Khadan- gefundenen Gehalte an Rhodanalkali entsprechend wird die Rhodanlösung darauf mit Wasser verdünnt. Man titriert noch einmal mit 10 cem AgNO4-Lösung und korrigiert die Rhodanlösung durch vorsichtigen Wasserzusatz, bis 20 cem derselben genau 10 cem der Silberlösung entsprechen.

Bei Chlorbestimmungen im Harne nach dieser Methode verfährt man auf

folgende Weise. In einen mit eingeschliffenem Glasstöpsel versehenen Kolben, welcher bis zu einer bestimmten Marke am Halse 100 ccm fasst, lässt man erst genau 10 ccm Harn einfliessen, fügt dann 5 ccm Salpetersäure dazu, verdannt mit etwa 50 ccm Wasser und lässt dann genau 20 ccm der Silbernitratlösung hinzufliessen. Man schliesst nun den Kolben mit dem Stöpsel, schüttelt stark um, spritzt den Stöpsel mit destilliertem Wasser über den Kolben ab und füllt diesen letzteren mit destilliertem Wasser bis zur Marke. Man verschliesst nun wieder mit dem Stöpsel, mischt sorgfältig durch Schütteln und filtriert durch ein trockenes Filtrum. Von dem Filtate misst man mit einer trockenen Pipette 50 ccm ab, setzt 3 ccm der Ferrisalzlösung zu und lässt dann die Rhodanlösung vorsichtig zufliessen, bis die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit eine bleibende rötliche Furbe angenommen hat. Die Berechnung ist sehr ein-Harna nach fach. Wenn z. B. zur Erzeugung der Endreaktion 4,6 ccm Rhodanlösung ver-Volhards bezught wurden so sind also für 100 ccm Filtrat (= 10 ccm Harn) 9,2 ccm derselben Lösung nötig. 9,2 ccm Rhodanlösung entsprechen aber 4,6 ccm Silberlösung, und es waren also zur vollständigen Ausfällung der Chloride in 10 ccm Harn 20-4,6 = 15,4 ccm Silberlösung erforderlich = 0,154 g NaCl.

> Der Gehalt des fraglichen Harnes an Chlornatrium war also 1,54 p. c. oder 15,4 p. m. Wenn man zu der Bestimmung stets 10 ccm Harn nimmt, immer 20 ccm AgNO3·Lösung zusetzt und zu 100 ccm mit Wasser verdünnt, so findet man, wenn man die auf 50 ccm Filtrat verbrauchten Kubikzentimeter Rhodanlösung (R) von 20 abzieht, direkt den Gehalt des Harnes an NaCl in 1000 Teilen. Der Gehalt an NaCl in p. m. ist also unter diesen Bedingungen

= 20 - R., und der Prozentgehalt NaCl also (20 - R.)

Wenn man es nôtig findet, die organischen Harnbestandteile vor der Titrierung zu zerstören, kann man dies nach Deny: am einfachsten in der Weise erreichen, dass man den Harn (10 ccm) nach Zusatz von einem kleinen Löffel voll Natziumperoxyd auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, darauf mit Salpetersäure sehr schwach ansänert und nach VOLHARD titriert. Die Verbrennung ist hierbei überflüssig.

Zur approximativen Bestimmung der Menge der Chloride im Harne hat EKEHORN die VOLHARD sche Titriermethole benutzt, indem er zu der Bestimmung ein in halben com geteiltes, am einen Ende geschlossenes Rohr, von ihm Chlorometer genannt, verwendet. Die Reagenzlösungen sind folgende: a. Ein Gemenge von 20 ccm Silbernitratiosung (nach Volhard). 5 ccm Salpetersäure und Wasser bis zu 100 eem und bi 40 eem Rhodankaliumlösung nach Volhardi. und 60 ccm einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lieung von eillerfreiem Eisenalaun. Die Silbernitratlösung, von der also je 1 cem 0,002 gm. NaCl entspricht, ist der Eisenrhodanidlösung äquivalent. In das gradierte Rohr kommen min erst 2 ccm Harn und dann 0.5 ccm Rhodanidlösung, und darauf estz man Ekelon von der Silbernitratiösung allmählich zu unter Mischung in dem mit einem Kautschukstöpsel zu schliessenden Rohre, bis zu eben verschwindender Färbung des Rhodanides. Für die 0.5 com Rhodanatiösung werden von der Silberifsung 0.5 ccm abgezogen; das Rohr ist aber in der Weise gradiert, lass der Gehalt des Harnes an NaCl in p. m. direkt am Rohre abgelesen wiri. Der Unterschied von den bei Titrierung nach Volhard erhaltenen Zahlen beträgt nach C. Th. Mörner 2 0.25 bis hochstens 0.5 p. m.

Zur approximativen Schätzung der Menge der Chleride im Harne welcher frei von Eiweise sein muss; macht man sonst den letzteren stark sauer mit Salpetersäure und lässt dann in ihn einen Tropfen einer konzentrierten Silbernitrat- Appro lösung (1:8) hineinfallen. Bei normalem Chlorgehalte sinkt der Tropfen als ein senar ziemlich kompaktes käsiges Klümpehen zum Boden. Je geringer der Chlorgehalt für Re-fer ist, um so weniger fest und kohärent wird die Fällung, und dei Gegenwert von Char nur sehr wenig Chlor erhält man einen weissen, feinklimigen Niederschlag ober auch nur eine Trübung, bezw. Opalisierung.

Phosphate. Die Phosphorsäure kommt wie man allgemein annimmt im sauren Harne teils als zweifach saures. MH<sub>4</sub>PO<sub>2</sub>, und teils als einfach saures, M. HPO. Phosphat vor. welche beide Phosphate jedoch gleichzeitig im sauren. Harne sich verfinden können. A. Ott i fand im Mittel 60 p. c. der Gesamtphosphorsaure als zweifach saures und 40 p. c. als einfach saures Phosphan. Die totale Phosphorsäuremenge ist sehr schwankend und sie hängt von der Art und Menge der Nahrung ab. Im Mittel wiri de zu ruml 25 g P.O., mit Schwankungen von 1-5 g. pos 24 Stantien angeschlagen. Gewöhnlichenfalle Phosph rührt die Phosphorsäure des Harnes nur zum kleinen Teil von innerhalb des Organismus verbrannten organischen Verbindungen, Nuklein, Protegen und Leathlin her. Bei einseltiger Zuführ von nukleinreichen oder teendooukleinreichen Substanzen kann dagegen filte Menge wesentlich verniehrt werden. Siech blecht es noch unentschieden, in weichem Grude die Phistotranzenbeditag als Mass für die Resorption und Zersetzung soleher Striffe Benen kannt. Die Hange-

: Zeitsein, f. physici. Chem. 44.

<sup>2</sup> Exemples, Hygies, Spiekholm 1906. Miller, Tysala Likered Flen. NF. 11.

<sup>31</sup> Zeinehr. 4 thymil Chem. 19

<sup>4</sup> Vergi, discriber a. a. Grandtz. Directo il paymol. Chem. 18 (2018) edenda 21 Weistrats, Amil 1. Anne z. Physick 1945; Mages z. Malbier, Sien. of Physick 3. Riemans a Sympton, Professo Arch. 72: Liewe Arch. 1 styl. Path. a Finara. 44 a 44.

Ausschei-

Harn.

masse der ausgeschiedenen Phosphorsäure stammt jedenfalls von den Phosphaten der Nahrung her, und die Menge der ausgeschiedenen Phorsphorsäure ist am grössten, wenn die Nahrung reich an Alkaliphosphaten im Verhältnis zu der Menge des Kalkes und der Magnesia ist. Enthält die Nahrung viel Kalk und Magnesia, so können reichliche Mengen von Erdphosphaten mit den Exkrementen ausgeschieden werden, und trotz einer nicht unbedeutenden Menge Phosphorsäure in der Nahrung wird in diesem Falle der Phosphorsäuregehalt des Harnes gering. dung von hosphaten Dies gilt jedenfalls in erster Linie für den Fleischfresser, bei welchem die Niere durch den das Hauptorgan für die Ausscheidung der Alkaliphosphate ist. Beim Menschen scheint nach Ehrström der Kalkgehalt der Nahrung keine so bedeutende Rolle zu spielen, indem nämlich in seinen Versuchen etwa die Hälfte der als CaHPO. eingenommenen Phosphorsäure zur Resorption kam; doch hängt auch beim Menschen die Grösse der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn nicht nur von der Totalmenge der Phosphorsäure in der Nahrung, sondern auch von dem relativen Mengenverhältnisse der alkalischen Erden und der Alkalisalze in der Nahrung ab. Bei Pflanzenfressern, bei welchen auch das subkutan injizierte Phosphat durch den Darm ausgeschieden wird (BERGMANN), ist der Harn regelmässig arm an Phosphaten 1).

Ausscheidung von hosphaten ind Stickstoff.

Da die Grösse der Phosphorsäureausscheidung am meisten von der Beschaffenheit der Nahrung und der Resorption der Phosphate aus dem Darme abhängt, ist es zu erwarten, dass die Phosphorsäure- und Stickstoffausscheidung im allgemeinen nicht parallel gehen sollen. Dem ist auch so, wie die Erfahrungen vieler Forscher zeigen, und nach Ehrström hat der Organismus die Fähigkeit während verhältnismässig langer Zeit grosse Phosphormengen aufzustapeln, unabhängig von dem Verhalten der Stickstoffbilanz. Bei einer bestimmten gleichmässigen Ernährung kann jedoch die Relation zwischen Stickstoff und Phosphorsäure im Harne annähernd konstant sein. Dies ist z. B. der Fall bei ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch, wobei, wie Voit<sup>2</sup>) an Hunden beobachtet hat, wenn der Stickstoff und die Phosphorsäure (P2O5) der Nahrung genau im Harn und Kot wiedererscheinen, die obige Relation gleich 8,1:1 ist. Beim Hungern können, wie die Zusammenstellungen von K. Tigerstedt 3) zeigen, die phosphorhaltigen Bestandteile des Körpers in grösserer Menge als bei Zufuhr einer sehr phosphorarmen Nahrung zugrunde gehen. Beim Hungern wird übrigens die Relation N: P2O5 derart verändert, dass relativ mehr P2O5 als bei ausschliesslicher Fleischfütterung ausgeschieden wird, was darauf hindeutet, dass hierbei ausser Fleisch und verwandten Geweben auch ein anderes phosphorsäurereiches Gewebe reichlich zerfällt. Dieses Gewebe ist, wie die Hungerversuche lehrten, das Knochengewebe. Angestrengte Muskelarbeit soll nach Preysz,

<sup>1)</sup> EHISTRÖM, Skand. Arch. f. Physiol. 14; BERGMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47.

<sup>2)</sup> Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung in L. HERMANNS Handb., Bd. 6, Tl. 1, S. 79.

<sup>3)</sup> Skand, Arch. f. Physiol. 16.

OLSAVSZKY, Klug und J. Munk 1) die Phosphorsäureausscheidung bedeutend vermehren können.

Da die Phosphorsäure zum Teil von den Nukleinen stammt, hätte man in Krankheiten, in welchen die Ausscheidung der Alloxurkörper vermehrt ist, auch eine vermehrte Phosphorsäureausscheidung zu erwarten. Dies ist indessen wenigstens nicht immer der Fall, und man hat sogar Fälle von gesteigerter Alloxurkörperausfuhr mit verminderter Phosphorsäureausscheidung beobachtet. Es sind ebenfalls Fälle von Leukämie beobachtet worden, in welchen trotz bedeutender Vermehrung der Leukozyten die Phosphorsäureausscheidung herabgesetzt war. In solchen Fällen kann es um eine verspätete Ausscheidung der Phosphorsäure oder eine Retention derselben sich handeln. Das letztere soll übrigens auch in Phospho fieberhaften Krankheiten und bei Nierenleiden vorkommen können. hat bisweilen auch die Neigung, spontan oder beim Erwärmen einen Niederschlag von Erdphosphaten abzusetzen, was man als Phosphaturie bezeichnet hat. Es handelt sich hierbei um eine verminderte Azidität und, wie es scheint, um eine verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure und eine vermehrte Kalkausscheidung oder jedenfalls um eine von der gewöhnlichen wesentlich abweichende Relation zwischen Phosphorsäure und alkalischen Erden im Harne (PANEK, IWANOFF, SOETBER und KRIEGER)2).

Krank. heiten.

Quantitative Bestimmung der Gesamtphosphorsäure im Harne. Diese Bestimmung geschieht am einfachsten durch Titrierung mit einer Lösung von essigsaurem Uranoxyd. Das Prinzip dieser Titrierung ist folgendes. Eine warme, freie Essigsäure enthaltende Lösung eines phosphorsauren Salzes gibt mit einer Lösung eines Uranoxydsalzes einen weissgelben oder grünlichgelben Niederschlag von phosphorsaurem Uranoxyd. Dieser Niederschlag ist unlöslich in Essig-säure, wird aber von Mineralsäuren gelöst, und aus diesem Grunde setzt man Titrierun bei der Titrierung immer Natriumazetatlösung in bestimmter Menge zu. Indikator benutzt man gelbes Blutlaugensalz, welches nicht auf den Uranphosphatniederschlag einwirkt, mit der geringsten Menge eines löslichen Uranoxydsalzes dagegen eine rotbraune Fällung oder Färbung gibt. Die zu der fraglichen Titrierung erforderlichen Lösungen sind also: 1. eine Lösung eines Uranoxydsalzes, von welcher Lösung je 1 ccm 0,005 g P2O5 entspricht, und welche also 20,3 g Uranoxyd im Liter enthalten muss. 20 ccm dieser Lösung entsprechen also 0,100 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; 2. eine Lösung von Natrium. azetat und 3. eine frisch bereitete Lösung von Ferrozyankalium.

Die Uranlösung bereitet man sich aus Urannitrat oder Uranazetat. Man löst etwa 35 g essigsaures Uranoxyd in Wasser, setzt etwas Essigsäure zu, um vollständige Lösung zu erzielen, und verdünnt zum Liter. Den Gehalt der Lösung ermittelt man durch Titration mittelst einer Natriumphosphatlüsung von genau bekanntem Gehalte (10,085 g kristallisiertes Bereitun Salz im Liter, was einem Gehalte von 0,100 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in 50 ccm gleich ist). Man verfährt der Urat hierbei in derselben Weise wie bei der Titrierung im Harne (vergl. unten) und korrigiert die lösung. Lösung durch Verdünnung mit Wasser und neues Titrieren, bis 20 ccm der Uranlösung genau 50 ccm der obigen Phosphatlösung entsprechen.

<sup>1)</sup> PREYSZ, vergl. Malys Jahresber. 21; Olsavszky u. Klug, Pflügers Arch. 54; Munk. Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1895.

<sup>2)</sup> PANEK, vergl. MALYS Jahresber. 80, S. 112; IWANOFF, Bioch. Zentralbl. 1, S. 710; SOETBER U. KRIEGER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 72. CAMPAN, Bioch. Zentralbl. 3, S. 616 L. Tobler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52.

Die Natriumazetatlösung soll in 100 ccm 10 g Natriumazetat und 10 g Acidum aceticum concentratum enthalten. Zu jeder Titrierung nimmt man von dieser Lösung 5 ccm auf je 50 ccm Harn.

Bei der Ausführung der Titrierung misst man in ein Becherglas 50 ccm des filtrierten Harnes ab, setzt 5 ccm der Natriumazetlösung zu, bedeckt das Becherglas mit einem Uhrgläschen und erwärmt im Wasserbade. Hierauf lässt man die Uranlösung aus der Bürette zufliessen, und wenn der Niederschlag nicht mehr sich merkbar vermehrt, lässt man einen herausgenommenen Tropfen auf einer Porzellanplatte mit einem Tropfen Blutlaugensalzlösung zusammen-So lange noch zu wenig Uranlösung zugesetzt worden ist, bleibt die Farbe hierhei nur blassgelb, und man muss mehr Uranlösung zusetzen; sobald man aber den geringsten Überschuss von Uranlösung zugesetzt hat, wird die Farbe schwach rötlich braun. Hat man diesen Punkt erreicht, so erwärmt man von neuem und wiederholt die Prüfung mit einem neuen Tropfen. Erhält man auch diesmal eine Färbung von derselben Stärke wie die Endreaktion bei der Titerstellung, so ist die Titration beendigt. Widrigenfalls setzt man die Uranlösung tropfenweise zu, bis eine nach erneuertem Erwärmen bleibende Färbung hervortritt, und wiederholt dann den Versuch mit neuen 50 ccm des Harnes. Die Berechnung ist so einfach, dass es überflüssig ist, dieselbe durch ein Beispiel zu beleuchten.

Auf die nun angegebene Weise bestimmt man die Gesamtmenge der Phosphorsäure im Harne. Will man dagegen die an alkalische Erden und die an Alkalien gebundene Phosphorsäure gesondert kennen lernen, so bestimmt man erst die gesamte Phosphorsäure in einer Harnportion und scheidet dann in einer anderen Portion die Erdphosphate mit Ammoniak aus. Den Niederschlag sammelt man auf einem Filtrum, wäscht ihn aus, spült ihn mit Wasser in ein Gesonderte Becherglas hinab, setzt Essigsäure zu und löst ihn durch Erwärmen. Diese mung der Lösung verdünnt man darauf mit Wasser zu 50 ccm, setzt 5 ccm Natriumazetatlösung hinzu und titriert wie gewöhnlich mit Uranlösung. Die Differenz der in beiden Bestimmungen gefundenen Phosphorsäuremengen gibt die Menge der an Alkalien gebundenen Phosphorsäure an. Die Resultate fallen indessen nicht ganz genau aus, weil bei der Ausfällung mit Ammoniak eine teilweise Umsetzung der Monophosphate der Erdalkalien und auch des Kalziumdiphosphates zu Triphosphaten der Erdalkalien und Ammoniumphosphat geschieht, wodurch das Verhältnis zugunsten der an Alkalien gebundenen, in Lösung bleibenden Phosphorsäure etwas verändert wird.

Phospherьäure.

**Ausfüh**rung

Titrierung.

Sulfate. Die Schwefelsäure des Harnes rührt nur zum ganz kleinen Teil von Sulfaten der Nahrung her. Zum unverhältnismässig grössten Teil entsteht sie bei der Verbrennung des schwefelhaltigen Eiweisses im Körper, und es ist hauptsächlich diese Schwefelsäurebildung aus dem Eiweisse, welche den oben besprochenen Überschuss von Säure, den Basen gegenüber, im Harne bedingt. Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Schwefelsäure kann zu etwa 2,5 g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pro 24 Stunden angeschlagen werden. Da die Schwefelsäure hauptsächlich aus dem Eiweisse stammt, geht auch die Schwefelsäureausscheidung der Stickstoffausscheidung ziemlich parallel, und das Verhältnis N: H2SO4 ist auch ziemlich regelmässig = 5:1. Ein vollständiger Parallelismus ist nicht zu erwarten, weil einerseits ein Teil des Schwefels stets als neutraler Schwefel ausgeschieden wird und andererseits der (niedrige) Gehalt der verschiedenen Proteinstoffe an Schwefel relativ weit grössere Abweichungen als der (hohe) Gehalt an

Sulfate im Harne.

Stickstoff zeigt. Im grossen und ganzen gehen indessen sowohl unter normalen wie unter krankhaften Verhältnissen die Stickstoff- und Schwefelsäureausscheidung einander ziemlich parallel. Die Schwefelsäure kommt im Harne teils präformiert (als Sulfatschwefelsäure) und teils als Ätherschwefelsäure vor. Man bezeichnet allgemein jene als A- und diese als B-Schwefelsäure.

Die Menge der Gesamtschwefelsäure bestimmt man, unter Beobachtung der in ausführlicheren Handbüchern gegebenen Vorschriften, in der Weise, dass Bestimman 100 ccm des filtrierten Harnes nach Zusatz von 5 ccm konzentrierter Salz- mung der säure 15 Minuten kocht, im Sieden mit 2 ccm gesättigter BaCl<sub>2</sub>-Lösung fällt schwefelund dann noch einige Zeit erwärmt, bis das Baryumsulfat sich vollständig abgesetzt hat. Der Niederschlag muss nach dem Auswaschen mit Wasser auch mit Alkohol und Äther (zur Entfernung harzartiger Substanzen) gewaschen werden, bevor er nach den allgemein bekannten Vorschriften behandelt wird.

Zur getrennten Bestimmung der Sulfatschwefelsäure und der Ätherschwefelsäure kann man nach der Methode von BAUMANN erst die Sulfatschwefelsäure aus dem mit Essigsäure angesäuerten Harne mit BaCl, ausfällen und dann durch Sieden nach Zusatz von Salzsäure die Ätherschwefelsäuren zersetzen und die freigewordene Schwefelsäure als Baryumsulfat ausfällen. Noch besser verfährt

man jedoch auf folgende, von Salkowski1) angegebene Weise.

200 ccm Harn fällt man mit dem gleichen Volumen einer Barytlösung, welche aus 2 Vol. Barythydrat und 1 Vol. Chlorbaryumlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, besteht. Man filtriert durch ein trockenes Filtrum, misst von dem Filtrate, welches nur die Ätherschwefelsäuren enthält, 100 ccm ab, setzt 10 ccm Salzsäure von dem spez. Gewicht 1,12 zu, kocht 15 Minuten und erwärmt dann auf dem Wasserbade, bis der Niederschlag sich vollständig abBestimgesetzt hat und die darüberstehende Flüssigkeit vollständig klar geworden ist, mung der Dann filtriert man, wäscht mit warmem Wasser, mit Alkohol und Äther und der Ather verfährt im übrigen nach den üblichen Vorschriften. Aus der Differenz zwischen schwefel der so gefundenen Ätherschwefelsäure und der in einer besonderen Harnportion bestimmten Gesamtschwefelsäure berechnet sich die Menge der Sulfatschwefelsäure.

Von dem gewöhnlichen Verfahren etwas abweichende, aber, wie es scheint, zweckmässige Vorschriften zur Bestimmung sowohl der Sulfat- wie der Ätherschwefelsäure und des Gesamtschwefels hat Folin<sup>2</sup>) gegeben.

Nitrate kommen in geringer Menge im Menschenharne vor (SCHÖNBEIN) und sie stammen wahrscheinlich von dem Trinkwasser und der Nahrung her. Nach WEYL und CITRON<sup>8</sup>) ist Nitrate. ihre Menge am kleinsten bei Fleischkost und am grössten bei vegetabilischer Nahrung; die Menge soll als Mittel etwa 42,5 mg im Liter sein.

Kalium und Natrium. Die von einem gesunden Erwachsenen bei gemischter Kost pro 24 Stunden mit dem Harne ausgeschiedene Menge dieser Stoffe ist nach SALKOWSKI4) 3-4 g K2O und 5-8 g Na2O, dürfte aber als Kalium w Mittel auf etwa 2-3, bezw. 4-6 g geschätzt werden können. Das Verhältnis Natrium K: Na ist gewöhnlich wie 3:5. Die Menge hängt vor allem von der Nahrung

<sup>1)</sup> BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. 79.

<sup>2)</sup> Journ. of Biol. Chemistry 1, und Amer. Journ. of Physiol. 18, Nr. 1.

<sup>3)</sup> SCHÖNBEIN, Journ. f. prakt. Chem. 92; WEYL, VIRCHOWS Arch. 96; mit CITRON. ebenda 101.

<sup>4)</sup> Ebenda 53.

ab. Beim Hungern kann der Harn nach und nach reicher an Kalium als an Natrium werden, was von dem Aufhören der Kochsalzzufuhr und dem Umsatze der kalireichen Gewebe herrührt. Im Fieber kann ebenfalls die Menge des Kaliums relativ bedeutend grösser werden, während nach der Krise das Umgekehrte der Fall ist.

Die quantitative Bestimmung dieser Stoffe geschieht nach den in grösseren Handbüchern angegebenen gewichtsanalytischen Methoden. Für die Bestimmung der Gesamtmenge der Alkalien haben Pribram und Gregor und für die des Kaliums allein Autenrieth und Bernheim<sup>1</sup>) neuere Methoden ausgearbeitet.

Ammoniak. In dem Harne des Menschen und der Fleischfresser findet sich regelmässig etwas Ammoniak. Dieses Ammoniak dürfte nach dem oben (S. 552) von der Harnstoffbildung aus Ammoniak Gesagten wohl zum Teil einen kleinen Ammoniakrest repräsentieren, welcher wegen des Überschusses der bei der Verbrennung entstandenen Säuren, den fixen Alkalien gegenüber, von solchen Säuren gebunden und demnach von der Synthese zu Harnstoff ausgeschlossen worden ist. Mit dieser Anschauung stimmt auch die Beobachtung von Coranda, dass die Ammoniakausscheidung bei vegetabilischer Kost kleiner und bei reichlicher Fleischkost grösser als bei gemischter Kost ist. Bei gemischter Kost beträgt die mittlere Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Ammoniaks etwa 0,7 g NH<sub>8</sub> pro 24 Stunden (Neubauer), und nach Camerer jr. entspricht sie 4,6-5,6 p. c. von dem Gesamtstickstoffe im Harne. Es ist indessen, wie oben gesagt, nicht alles Ammoniak im Harne, sondern nur ein Teil desselben, welches einen solchen, durch die Neutralisation mit Säuren der Harnstoffsynthese entzogenen Rest repräsentiert, denn selbst nach anhaltender Zufuhr von fixen Alkalien wird nach Stadelmann und Beckmann 1) noch Ammoniak mit dem Harne ausgeschieden.

Das Ammoniak kommt im Blute, als Mittel zu etwa 0,90 mg in 100 ccm Menschenblut, und in wechselnden Mengen in allen bisher untersuchten Geweben vor<sup>3</sup>). Namentlich in den Zellen der Verdauungsdrüsen des Magens, des Pankreas und der Darmschleimhaut (beim Hunde) wird es nach Nencki und Zaleski<sup>4</sup>) zur Zeit der Verdauung eiweissreicher Nahrung reichlich gebildet und der Leber zugeführt. Das der Leber zugeführte Ammoniak wird (vergl. oben) daselbst in Harnstoff umgewandelt, und man könnte deshalb auch erwarten, dass bei gewissen Lebererkrankungen eine vermehrte Ammoniakausscheidung und eine verminderte Harnstoffbildung vorkommen würden. Inwieweit dies zutrifft, ist schon in dem vorigen (S. 555) erwähnt worden, und es wird hier auf die Arheiten der dort zitierten Forscher hingewiesen.

Ammoniak In Blut and Geweben

Ammoniak im Harne

Primram u. Gregor, Zeitschr, f. analyt. Chem. 38; Autenrieth u. Bernneim, Zeitschr.
 physiol. Chem. 37.

<sup>2)</sup> CORANDA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12; STADELMANN (u. BECKMANN), Einfluss sler Alkalien auf den Stoffwechsel etc., Stottgart 1890; Camerer, Zeitschr. f. Biologie 48.

<sup>3)</sup> Vergl. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, S. 449 und Fussnote 5, S. 240,

<sup>4)</sup> Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 4 und Salaskin I. c. Vergl. ferner Nencki u. Zaleski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37.

Bei Menschen und einigen Tieren wird die Ammoniakausscheidung durch Zufuhr von Mineralsäuren vermehrt, und in derselben Weise wirken, wie Jolin 1) zeigte, auch solche organische Säuren, die, wie die Benzoesäure, im Körper nicht verbrannt werden. Das bei der Eiweisszersetzung freigewordene Ammoniak wird Säuren und also zum Teil zur Neutralisation der eingeführten Säuren verwendet, und hier- ausscheldurch wird ein schädliches Entziehen der fixen Alkalien verhütet. Das ungleiche Verhalten verschiedener Tiere gegenüber der Azidosis ist schon in dem Vorigen angedeutet worden.

Ammoniak-

Wie die von aussen eingeführten wirken nun auch die im Tierkörper bei dem Eiweisszerfalle entstandenen Säuren auf die Ammoniakausscheidung. diesem Grunde wird bei Menschen der Ammoniakgehalt des Harnes vermehrt unter solchen Umständen und bei solchen Krankheiten, in welchen durch gesteigerten Eiweissumsatz eine vermehrte Säurebildung stattfindet. Dies ist z. B. Ammoniakbei Sauerstoffmangel, im Fieber und bei Diabetes der Fall. In dieser letzteren Krankheit können ausserdem organische Säuren, \(\beta\)-Oxybuttersäure und Azetessigsäure entstehen, welche an Ammoniak gebunden in den Harn übergehen?). Es sprechen auch mehrere Beobachtungen dafür, dass die Ammoniakausscheidung durch den Harn bei unzureichender oder verminderter Zufuhr von Alkalien oder alkalischen Erden vermehrt wird.

dung in heiten.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Ammoniaks geschah früher am häufigsten nach der Methode von SCHLÖSING. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass man aus einer abgemessenen Menge Harn das Ammoniak mit Kalkwasser in einem abgeachlossenen Raum frei macht und das frei gewordene Ammoniak von einer abgemeasenen Menge  $\frac{N}{10}$  Schwefelsäure absorbieren lässt. Nach beendeter Absorption des Ammoniaks erfährt mung des Ammoman die Menge desselben durch Titration der rückständigen, freien Schwefelsäure mit einer 10 Lauge. Diese Methode gibt jedoch leicht etwas zu niedrige Zahlen, und man muss, um ganz genaue Werte zu erhalten, nach der von Bohland (Pflücers Arch., Bd. 43, S. 32) angegebenen Modifikation arbeiten.

Ammoniaks.

Die neueren Methoden zur Bestimmung des Ammoniaks gehen alle darauf hinaus, das Ammoniak nach Zusatz von Kalk, Magnesia oder Alkalikarbonat bei niedriger Temperatur entweder mit Hilfe des Vakuums abzudestillieren Methoden. (Nencki und Zaleski, Wurster, Kküger und Reich und Schittenhelm, Schaffer) oder mit einem Luftstrom auszutreiben (Folin) und in eine titrierte Säure aufzufangen.

Nach der Methode von Krüger, Reich und Schittenhelm<sup>8</sup>) werden 25 bis 50 ccm Harn im Destillationskolben mit ca. 10 g Chlornatrium und 1 g Natriumkarbonat versetzt und bei Gegenwart von Alkohol, um das Schäumen zu verhindern, bei +43 C und einem Drucke von 30-40 m. m. Hg mit

<sup>1)</sup> JOLIN, Skand. Arch. f. Physiol. 1. Über das Verhalten der Ammoniaksalze im Tierkörper vergl. man, ausser den S. 555 zitierten Arbeiten, auch Rumpf und Kleine. Zeitschr. f. Biologie 84.

<sup>2)</sup> Über Ammoniakausscheidung in Krankheiten vergl. man unter anderen Arbeiten RUMPF, VIRCHOWS Arch. 148; HALLERVORDEN, ebenda.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 89; SCHAFFER, Amer. Journ. of Physiol. 8, wo man die Literatur findet.

Ammoniak. bestimmung.

Hilfe der Luftpumpe destilliert. Das Ammoniak wird in eine mit N-Säure beschickte Péligorsche Röhre, die mit Eiswasser abgekühlt wird, eingeleitet und zuletzt unter Anwendung von Rosolsäure titriert. Bezüglich der näheren Augaben wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen. Die Methode von Schaffen ist in der Hauptsache dieselbe.

Kalzium und Magnesium kommen, wie man allgemein annimmt, zum unverhältnismässig grössten Teil als Phosphate im Harne vor. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Erdphosphate beträgt etwas mehr als 1 g und von dieser Menge kommen nach älteren Angaben annähernd 2 s auf das Magnesium- und 1/2 auf das Kalziumphosphat. Diese Angaben sind indessen, wie RENWALL und GROSS') fanden, nicht richtig oder wenigstens nicht allgemein gültig, denn diese Forscher fanden im Harne mehr Kalzium als Magnesium, Im sauren Harne finden sich sowohl einfach wie zweifach saure Erdphosphate, und die Löslichkeit der ersteren, unter denen das Kalziumsalz CaHPO, besonders schwerlöslich ist, Magnesium, soll durch die Gegenwart von zweifach saurem Alkaliphosphat und Chlornatrium im Harne wesentlich erhöht werden (A. Orr)2). Die Menge der alkalischen Erden im Harne ist wesentlich von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung abhängig. Die resorbierten Kalksalze werden zum grossen Teil wieder in den Darm ausgeschieden und die Menge der Kalksalze im Harne ist deshalb auch kein Mass für die Resorption derselben. Zufuhr von leicht löslichen Kalksalzen oder Zusatz von Salzsäure zu der Nahrung soll auch den Kalkgehalt des Harnes vermehren können, während derselbe umgekehrt durch Zusatz von Alkaliphosphat zu den Speisen oder Alkalizufuhr herabgesetzt werden kann. Über konstante und regelmässige Veränderungen der Ausscheidung von Kalk- und Magnesiasalzen in Krankheiten 3) ist wenig Sicheres bekannt, und auch hier dürfte die Ausscheidung hauptsächlich von der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, der Säurebildung und der Säurezufuhr abhängig sein.

> Die quantitative Bestimmung des Kalziums und des Magnesiums wird nach allgemein bekannten Regeln ausgeführt.

> Eisen kommt im Harne nur in geringer Menge und wie es scheint nicht als Salz sondern nach den Untersuchungen von Kunkel, Glacosa, Kodert und seinen Schülern in organischen Verbindungen — zum Teil angeblich als Farbstoff oder Chromogen — vor. Die Angaben über die Menge des Eisens deuten darauf hin, dass diese Menge eine sehr schwankende, von 1-11 mg im Liter Harn (Magnier, Gottlier, Korert und seine Schüler), ist. A. Jolles fand als Mittel bei 12 Personen 8 mg Eisen pro 24 Stunden, während Hoffmann, Neumann und Mayer ') niedrigere Werte, als Mittel 1,09 und 0,983 mgm, fanden. Die Menge der Kieselsiure beträgt nach den gewöhnlichen Angaben etwa 0,3 p. m. Sparen von Hydroperacyd kommen auch im Harne vor.

1) RENWALL Skand, Arch, f. Physiol, 16; GROSS, Bloch, Zentralbl. 4, S. 189.

Einen.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

<sup>3)</sup> Vergl. ALBU und NEUBERG 1. c.

<sup>4)</sup> KUNKEL, zit. nach Malys Jahresber. 11; Glacosa, ebenda 16; Kobert, Arbeiten des pharm, Instit, zu Dorpat 7, Stuttgart 1891; MAGNIER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 7; GOTTLIER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26; Joiles, Zeitschr. f. anal. Chem. 36; Hoffmann, Zeitschr. f. anal. Chem. 40: NEUMANN u. MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87.

Die Gase des Harnes sind Kohlensäure, Stickstoff und Spuren von Sauerstoff. Die Menge des Stickstoffes ist nicht µanz 1 Vol.-Prozent. Die der Kohlensäure schwankt bedeutend. Im sauren Harne ist sie kaum halb so gross wie in neutralem oder alkalischem Harn.

## IV. Menge und quantitative Zusammensetzung des Harnes.

Die Menge und Zusammensetzung des Harnes sind grossen Schwankungen Diejenigen Umstände, welche unter physiologischen Verhältnissen auf dieselben den grössten Einfluss ausüben, sind jedoch folgende: Der Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes in den Glomerulis; der Gehalt des Blutes an Harnbestandteilen, besonders an Wasser, und endlich auch der Zustand der sezernierenden Drüsenelemente selbst. Vor allem hängen selbst- Menge und verständlich die Menge und die Konzentration des Harnes von der Grösse der Zusammen Wassermenge ab, welche dem Blute zugeführt wird, bezw. den Körper auf anderen Harnes ein Es wird also die Harnabsonderung durch reichliches Wasser-Wegen verlässt. trinken oder verminderte Wasserabfuhr auf anderen Wegen vermehrt und umgekehrt bei verminderter Wasserzufuhr, bezw. grösserem Wasserverluste auf anderen Wegen vermindert. Gewöhnlich wird beim Menschen durch die Nieren ebensoviel Wasser wie durch Haut, Lungen und Darm zusammen ausgeschieden. niedriger Temperatur und feuchter Luft, unter welchen Verhältnissen die Wasserausscheidung durch die Haut herabgesetzt ist, kann die Harnabsonderung dagegen bedeutend zunehmen. Verminderte Wasserzufuhr oder vermehrte Ausscheidung von Wasser auf anderen Wegen - wie bei heftigen Diarrhöen, hef- Die Menge tigem Erbrechen oder reichlicher Schweissabsonderung — vermindern dagegen unter ver die Harnabsonderung stark. Es kann also z. B. bei starker Sommerhitze die Umständen tägliche Harnmenge auf 500-400 ccm herabsinken, während man nach reichlichem Wassertrinken eine Harnausscheidung von 3000 ccm beobachtet hat. Die im Verlaufe von 24 Stunden entleerte Harnmenge muss also bedeutend schwanken können; gewöhnlich wird sie jedoch beim gesunden erwachsenen Manne durchschnittlich zu 1500 ccm und beim Weibe zu 1200 ccn berechnet. mum der Absonderung fällt in die Nacht, etwa zwischen 2-4 Uhr. fallen in die ersten Stunden nach dem Erwachen und in die Zeiträume von 1-2 Stunden nach den Mahlzeiten.

Die Menge der im Verlaufe von 24 Stunden abgesonderten festen Stoffe ist, selbst bei schwankender Harnmenge, ziemlich konstant und zwar um so mehr, je gleichmässiger die Lebensweise ist. Dagegen verhält sich selbstverständlich der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen im allgemeinen umgekehrt wie die Harnmenge. Die Menge der festen Stoffe pro 24 Stunden wird gewöhnlich Die Tages de durchschnittlich zu 60 g berechnet. Die Menge derselben kann man mit annähernder Genauigkeit aus dem spez. Gewichte in der Weise berechnen, dass

man die zweite und dritte Dezimalstelle der das spez. bei 150 Gewicht angebenden Zahl mit dem Häsenschen Koeffizienten 2,33 multipliziert. Das Produkt gibt die Menge der festen Stoffe in 1000 ccm Harn an, und wenn die Menge des in 24 Stunden abgesonderten Harnes gemessen wird, lässt sich also die Menge der in demselben Zeitraume abgesonderten festen Stoffe leicht berechnen. z. B. im Laufe von 24 Stunden 1050 ccm Harn von dem spez. Gewichte 1,021 abgesondert, so ist also die Menge der festen Stoffe: 21 × 2,33 = 48,9, p. m.

Berechnung der sten Stoffe aus dem spez. Gewichte

 $48,9 \times 1050$ = 51,35 g. Der Harn enthielt also in diesem Falle 48,9 p. m. 1000

feste Stoffe, und die Tagesmenge der letzteren war 51,35 g. Long 1) hat in neueren Bestimmungen den Koeffizienten für das bei 250 genommene spez. Gewicht gleich 2,6 gefunden, was also etwa dem Häsenschen Koeffizienten bei 150 entspricht.

Diejenigen Stoffe, welche unter physiologischen Verhältnissen auf die Dichte des Harnes besonders einwirken, sind das Kochsalz und der Harnstoff. das spez. Gewicht des ersteren 2,15, das des letzteren dagegen nur 1,32 beträgt, so ist es einleuchtend, dass, wenn das relative Mengenverhältnis dieser zwei Stoffe wesentliche Abweichungen von dem Normalen zeigt, die obige, auf dem spez. Gewichte gegründete Berechnung weniger genau werden muss. muss auch der Fall sein, wenn ein an normalen Bestandteilen ärmerer Harn reichlichere Mengen von fremden Stoffen, Eiweiss oder Zucker, enthält.

Fehleruellen bei ier obigen Berechnung

Menge und

Konzen-ration des

Harnes unter ab-lormen Ver-

hältnissen

Wie oben erwähnt, nimmt im allgemeinen der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen mit einer grösseren abgesonderten Harnmenge ab, und bei einer reichlichen Harnabsonderung (einer Polyurie) hat deshalb auch in der Regel der abgesonderte Harn ein niedriges spez. Gewicht. Eine wichtige Ausnahme hiervon macht jedoch die Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus), bei welcher in sehr reichlicher Menge ein Harn abgesondert wird, dessen spez. Gewicht, des hohen Zuckergehaltes wegen, sehr hoch sein kann. Bei Absonderung von nur wenig Harn (Oligurie), wie bei starkem Schwitzen, bei Diarrhöen und beim Fieber, ist das spez. Gewicht in der Regel sehr hoch, der Prozentgehalt an festen Stoffen gross und die Farbe dunkel. Zuweilen, wie z. B. in gewissen Fällen von Albuminurie, kann jedoch umgekehrt der Harn trotz der Oligurie ein niedriges spez. Gewicht haben, blass gefärbt und arm an festen Stoffen sein.

Für gewisse Fälle ist es auch von Interesse, die Relation zwischen Kohlen-

stoff und Stickstoff oder den Quotienten C zu kennen. Dieser Quotient kann

Kohlenstoff-Quotient.

zwischen 0,7-1 schwanken; er beträgt im allgemeinen als Mittel 0,87, ändert sich aber je nach der Natur der Nahrung und ist grösser nach kohlehydratreicher als nach fettreicher Nahrung (PREGL, TANGL, LANGSTEIN und STEINITZ u. a.)2).

Wegen der grossen Schwankungen, welche die Zusammensetzung des Harnes zeigen kann, ist es schwierig und von wenig Interesse, eine tabellarische Über-

<sup>1)</sup> Biochem. Zentralbl. 1, S. 515 u. 703.

<sup>2)</sup> PREGL, PFLÜGERS Arch. 75, wo man auch die älteren Arbeiten findet; TANGL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1899, Suppl. LANGSTEIN und STEINITZ, Zentralbl. f. Physiol, 19.

sicht über die Zusammensetzung desselben zu liefern. Zu einigem Nutzen dürfte jedoch vielleicht die folgende tabellarische Zusammenstellung werden können, wobei jedoch nicht übersehen werden darf, dass die Zahlen nicht auf 1000 Teile Harn sich beziehen, sondern nur annähernd diejenigen Mengen der wichtigsten Hauptbestandteile angeben, welche im Laufe von 24 Stunden bei einer durchschnittlichen Harnmenge von 1500 ccm abgesondert werden. Diese Zahlen gelten übrigens nur bei einer Nahrung, welche den von Vort herrührenden Standardzahlen, 118 g Eiweiss, 56 g Fett und 500 g Kohlehydrate pro Tag und mittleres Körpergewicht, einigermassen entspricht.

Tagesmenge der festen Stoffe = 60 g.

Organische Bestandteile = 35 g.	Anorganische Bestandteile = 25 g.
Harnstoff 30,0 g	Chlornatrium (NaCl) 15,0 g
Harnsäure 0,7	Schwefelsäure $(H_2SO_4)$ . 2,5
Kreatinin 1,5	Phosphorsäure $(P_2O_5)$ . 2,5
Hippursäure 0,7	Kali $(K_2O)$ 3,3
Übrige org. Stoffe 2,1 ,	Ammoniak (NH <sub>3</sub> ) 0,7
	Magnesia (MgO) Kalk (CaO) 0,8
	Übrige anorgan. Stoffe 0,2,

Tagesmeng der ver-schiedener Harnbestandteile.

Der Gehalt des Harnes an festen Stoffen ist durchschnittlich 40 p. m. Die Menge des Harnstoffes ist etwa 20 und die des Kochsalzes etwa 10 p. m.

In noch höherem Grade als bei der Analyse anderer tierischen Flüssigkeiten sind die physikalisch-chemischen Methoden in der Harnanalyse zur Anwendung gekommen. Namentlich hat man in sehr grosser Menge kryoskopische Bestimmungen, in geringerer Zahl auch Bestimmungen der Leitfähigkeit aus-Man hat ferner nach konstanten Beziehungen zwischen den nach physikalisch-chemischen und den nach analytischen Methoden gefundenen Grössen, wie z. B. zwischen Gefrierpunktserniedrigung und spez. Gewicht oder Kochsalzgehalt u. a. gesucht, oder man hat auf Grundlage der nach verschiedenen Methoden erhaltenen Werte bestimmte Gesetzmässigkeiten in der Zusammensetzung chemische des Harnes überhaupt zu finden sich bemüht, um daraus Aufklärung über den Mechanismus der Harnabsonderung oder diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen. Die erhaltenen Werte sind aber, wie zu erwarten war, so ausserordentlich stark schwankend und von so vielen, schwer kontrollierbaren Verhältnissen abhängig, dass aus ihnen bestimmte Schlüsse nur mit grosser Vorsicht zu ziehen Über den Wert und die Brauchbarkeit der verschiedenen Konstanten und Relationen, welche man den theoretischen Erwägungen zugrunde legt, sind auch leider die Ansichten noch zu divergierend.

## V. Zufällige Harnbestandteile.

Das Auftreten zufälliger, von Arzneimitteln oder von in den Körper eingeführten fremden Stoffen herrührender Harnbestandteile kann aus praktischen Rücksichten von Bedeutung werden, weil derartige Bestandteile einerseits bei gewissen Harnuntersuchungen störend wirken und andererseits ein gutes Mittel zur Entscheidung, ob gewisse Stoffe eingenommen worden sind oder nicht, abgeben können. Von diesem Gesichtspunkte aus sollen auch einige solche Stoffe in einem folgenden Abschnitte (über die pathologischen Harnbestandteile) besprochen werden. Von einem besonders grossen, physiologisch-chemischen Interesse ist jedoch das Auftreten zufälliger oder fremder Stoffe im Harne in den Fällen, in welchen sie die Art der chemischen Umsetzungen gewisser Substanzen innerhalb des Körpers zu beleuchten geeignet sind. Da die anorganischen Stoffe, welche zum grossen Teil den Körper unverändert verlassen 1), von diesem Gesichtspunkte aus von geringerem Interesse sind, muss die Hauptaufgabe hier die sein, die Umsetzungen gewisser, in den Tierkörper eingeführter organischer Substanzen zu besprechen, insoferne als diese Umsetzungen durch Untersuchung des Harnes der Forschung zugänglich gewesen sind.

lufällige Iarnbeandteile.

> Die der Fettreihe angehörenden Stoffe fallen meistens, wenn auch mehrere Ausnahmen von der Regel vorkommen, einer zu den Endprodukten des Stoffwechsels führenden Verbrennung anheim, wobei jedoch oft ein kleinerer oder grösserer Teil des fraglichen Stoffes der Oxydation sich entzieht und in dem Harne unverändert erscheint. In dieser Weise verhält sich unter anderem ein Teil der dieser Reihe angehörenden Säuren, welche sonst im allgemeinen zu Wasser und Karbonaten verbrannt werden und den Harn neutral oder alkalisch machen können. Die an Kohlenstoff ärmeren flüchtigen Fettsäuren werden weniger leicht als die kohlenstoffreicheren verbrannt, und sie gehen deshalb auch in grösserer Menge - dies gilt besonders von der Ameisensäure und der Essigsäure - unverändert in den Harn über (Schotten, Grehant und Quinquaud)<sup>2</sup>). Über das Verhalten der Oxalsäure gehen die Angaben auseinander. Bei Vögeln wird sie nach GAGLIO und GIUNTI nicht oxydiert. Säugetieren wird sie nach Giunti grösstenteils oxydiert, während sie nach Gaglio und Pohl bei ihnen unzerstörbar ist. Beim Menschen wird sie nach Marfori und Giunti zum grössten Teil oxydiert. Die neueren Untersuchungen von SALKOWSKI, PIERALLINI, STRADOMSKY, KLEMPEPER und TRITSCHLER 8) sprochen ebenfalls dafür, dass die Oxalsäure zum Teil im Tierkörper oxydiert wird. Um den Bruchteil der eingeführten und resorbierten Oxalsäure, welcher mit dem Harne ausgeschieden, bezw. im Körper verbrannt wird, genau zu ermitteln, ist es jedoch notwendig zu wissen, ob nicht ein Teil der Säure im Darme zersetzt wird und der Resorption entgeht. Die Weinsäuren verhalten sich nach Brion4) verschieden, indem nämlich beim Hunde die Linksweinsäure zum allergrössten Teile.

erhalten r organ. Säuren

<sup>1)</sup> Bezüglich des Verhaltens einiger solchen Stoffe vergl. man: HEFFTER, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn, Ergebnisse d. Physiol. 2, Abt. 1.

<sup>2)</sup> SCHOTTEN, Zeitschr, f. physiol, Chem. 7; GREHANT u. QUINQUAUD, Compt. rend. 104.

<sup>3)</sup> GAGLIO, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22; GIUNTI, Chem. Zentralbl. 1897, 2; MARFORI, MALYS Jahresber. 20 u. 27; POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1900; PIERALLINI, VIRCHOWS Arch. 160; STRADOMSKY, ebenda 163; KLEMPERER u. TRITSCHLER, Zeitschr. f. klin. Med. 44.

<sup>4)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 25.

die Rechtsweinsäure dagegen nur zu etwas mehr als 70 p. c. verbrannt wurde. In noch geringerem Grade wurde die Traubensäure im Tierkörper oxydiert. Bernsteinsäure und Apfelsäure sind nach Pohl 1) völlig verbrennbar. Beispiele von dem verschiedenen Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper sind schon in dem vorigen (Kap. 3 S. 109) geliefert worden.

Die Säureamide scheinen im Körper nicht umgesetzt zu werden (Schultzen und Nencki)<sup>2</sup>). Die *Aminosäuren* können zwar, in grösseren Mengen in den Tierkörper eingeführt, zum Teil unverändert ausgeschieden werden; aber sonst werden sie, wie oben von dem Leuzin, dem Glykokoll und der Asparaginsäure gesagt worden ist, im Körper zersetzt, und sie können dabei eine vermehrte Harnstoffausscheidung hervorrufen. Dass bei dem Umsatze der Amino-Verhal Mileheäure und säure säuren eine Desamidierung stattfindet, indem z. B. Alanin Milchsäure und Diaminopropropionsäure Glyzerinsäure liefert, ist schon in dem Vorigen (Kap. 8) erwähnt worden. Die Aminosäuren liefern übrigens ein lehrreiches Beispiel von dem ungleichen Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper, indem nämlich die inaktiven Säuren derart zerlegt und umgesetzt werden, dass die körperfremden Komponenten mehr oder weniger reichlich ausgeschieden, die im Körpereiweiss vorkommenden dagegen verbrannt werden (Schittenhelm und Katzen-STEIN, WOHLGEMUTH 3). In Anschluss an diese Aminosäuren kann übrigens daran erinnert werden, dass nach den Untersuchungen von Abderhalden und Bergell 4) nach subkutaner Einfuhr von Glyzylglyzin beim Kaninchen Glykokoll mit dem Harne ausgeschieden wird.

Verschiedene Aminosäuren können übrigens ein etwas abweichendes Ver-Das Sarkosin (Methylglykokoll), (CH<sub>3</sub>)NH. CH<sub>2</sub>. COOH, welches schwer verbrennlich ist, geht infolgedessen zum grossen Teil unverändert in den Harn über, dürfte aber ausserdem vielleicht zum kleinen Teil in die entsprechende Uraminosäure, die Methylhydantoinsäure, NH2.CO.N(CH2) .CH<sub>2</sub>. COOH, übergehen (Schultzen)<sup>5</sup>). Ebenso kann das Taurin, die Amino- Verhalt äthansulfonsäure, welches zwar bei verschiedenen Tieren etwas verschieden sich der Am verhält (Salkowski)6), beim Menschen wenigstens zum Teil in die entsprechende Uraminosaure, die Taurokarbaminsaure, NH2. CO. NH. C2H4. SO2. OH, übergehen. Ein Teil des Taurins erscheint auch als solches im Harne. Beim Kaninchen erscheint, wenn das Taurin in den Magen eingeführt wird, fast aller Schwefel des eingeführten Taurins als Schwefelsäure und unterschweflige Säure im Harne wieder. Nach subkutaner Injektion kommt das Taurin dagegen

1) POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 87, wo man auch Angaben über die intermediären Produkte bei dem oxydativen Abbau der Fettkörper findet.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biologie 8.

<sup>3)</sup> SCHITTENHELM u. KATZENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Path. 2, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 5; WOHLGEMUTH, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 88.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 39.

<sup>5)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 5. Vergl. hierüber aber auch BAUMANN u. v. MERING, ebenda 8, S. 584 und E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, S. 107.

<sup>6)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 6 und VIRCHOWS Arch. 58.

zum grossen Teil unverändert im Harne wieder zum Vorschein. Von dem Zystin geht ebenfalls beim Hunde der grösste Teil des Schwefels als Sulfat (auch als Thiosulfat) in den Harn über (BLUM, ABDERHALDEN und Samuely) 1).

Die Nitrile mit Einschluss der Blausäure gehen nach Lang in Rhodanverbindungen über, und dieses Rhodan stammt, wie es scheint, von dem leicht erhalten abspaltbaren, nicht oxydierten Schwefel der Eiweisskörper her. Dieser Schwefel kann nämlich nach der Beobachtung von PASCHELES bei alkalischer Reaktion und Körpertemperatur leicht das Zyanalkali in Rhodanalkali überführen. Das eingeführte Rhodanalkali wird nach Pollak<sup>2</sup>) fast quantitativ mit dem Harne ausgeschieden.

Jalogen substitnierte Stoffe.

Durch Substitution mit Halogenen können sonst leicht oxydable Stoffe schwer oxydierbar werden. Während also die Aldehyde ebenso wie die primären und sekundären Alkohole der Fettreihe leicht und grössenteils verbrannt werden, sind dagegen die halogensubstituierten Aldehyde und Alkohole schwer oxydabel. Die halogensubstituierten Methane (Chloroform, Jodoform und Bromoform) werden jedoch wenigstens zum Teil verbrannt, und es gehen die entsprechenden Alkaliverbindungen der Halogene in den Harn über 8).

Äthyl-:hwefelsäure.

Durch Bindung an Schwefelsäure können die sonst leicht oxydablen Alkohole gegen die Verbrennung geschützt werden, und dementsprechend wird auch das Alkalisalz der Äthylschwefelsäure im Körper nicht verbrannt (Sal-KOWSKI)4).

Die schwefelhaltigen organischen Verbindungen verhalten sich sonst etwas Nach W. Smith wird der Schwefel der Thiosäuren, wie der Thioglykolsäure, CH<sub>2</sub>.SH.COOH, zum Teil auch (nach GOLDMANN) der Aminothiochwefel- milchsäure (des Zysteins) und ebenso der Schwefel der Thioalkohole (des Äthyllüge Ver-merkaptans) zu Schwefelsäure oxydiert. Dagegen werden zu Schwefelsäure nicht oxydiert: Äthylsulfid, Sulfone und Sulfosäuren im allgemeinen (Salkowski, Smith)5). Eine Ausnahme macht die Oxäthylsulfonsäure, HO. C2H4. SO2OH, welche zum Teil zu Schwefelsäure oxydiert wird (Salkowski).

Paarung mit Glukuronsäure kommt nach den Untersuchungen von SUNDVIK und namentlich von O. NEUBAUER bei vielen sowohl substituierten wie nicht substituierten Alkoholen, Aldehyden und Ketonen vor. Es geht also das

<sup>1)</sup> Blum, Hofmeisters Beiträge 5; Abderhalden u. Samuely, Zeitschr. f. physiol.

<sup>2)</sup> LANG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 84; PASCHELES, ebenda; POLLAK, HOF-

<sup>3)</sup> Vergl. HARNACK u. GRÜNDLER, Berl. klin. Wochenschr. 1883; ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; Kast, chenda 11; Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28; ZEEHUISEN MALYS Jahresber. 23.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 4.

<sup>5)</sup> SMITH, PFLÜGERS Arch. 58, 55, 57 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. 66 u. PFLÜGERS Arch. 89; GOLDMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; ferner BAUMANN u. KAST, ebenda 14.

Chloralhydrat, CoClaOH + HoO, nachdem es zuerst durch eine Reduktion in Trichlorathylalkohol übergeführt worden ist, in eine linksdrehende, reduzierende Säure, die Urochloralsäure oder Trichlorathylglukuronsäure, C, Cl, H, C, H, O, über (Musculus und v. Mering). Unter den von Neubauen1) (an Kaninchen und Hunden) untersuchten primären Alkoholen gab der Methylalkohol keine ge-Paarung mit paarte Glukuronsaure und der Äthylalkohol nur eine geringe Menge solcher, Relativ grosse Mengen lieferten Isobutylalkohol und aktiver Amylalkohol. Sekundäre Alkohole wurden ebenfalls und zwar in grösserem Umfange als die primären, namentlich in reichlicherer Menge bei Kaninchen, mit Glukuronsäure gepaart. Die Ketone unterliegen im Organismus teilweise einer Reduktion zu sekundären Alkoholen und werden dann zum Teil mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden. Auch für das Azeton gelang dieser Nachweis beim Kaninchen, nicht aber beim Hunde,

Die homo- und heterozyklischen Verbindungen gehen, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen -- in der Regel nach vorausgegangener teilweiser bindungen. Oxydation oder nach einer Synthese mit anderen Stoffen - als sog. aromatische Verbindungen in den Harn über. Dass der Benzolkern selbst im Körper zerstörbar ist, dürfte wenigstens für gewisse Fälle nicht zu bezweifeln sein.

Dass das Benzol ausserhalb des Organismus zu Kohlensäure, Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren oxydiert werden kann, ist lange bekannt, und ebenso wie hierbei zuerst eine Sprengung des Benzolringes stattfindet, so muss auch, wie man annimmt, wenn eine Verbrennung der aromatischen Substanzen im Tierkörper zustande kommen soll, dabei zuerst eine Sprengung des Benzolringes unter Bildung von Fettkörpern stattfinden. Geschieht dies nicht, so wird der Verhalten Benzolkern als eine aromatische Verbindung der einen oder anderen Art mit dem Harne eliminiert. Wie der schwer verbrennliche Benzolkern eine der Fettreihe angehörende, mit ihm gepaarte Substanz vor dem Zerfalle schützen kann, was z. B. mit dem Glykokoll der Hippursäure der Fall ist, so scheint auch der aromatische Kern selbst durch Synthese mit anderen Stoffen vor dem Zerfalle im Organismus geschützt werden zu können. Ein Beispiel dieser Art liefern die aromatischen Atherschwefelsäuren.

Die Schwierigkeit zu entscheiden, inwieweit der Benzolkern selbst im Körper zerstört wird, liegt darin, dass man nicht alle die verschiedenen aromatischen Umwundlungsprodukte kennt, welche aus irgend einer in den Körper eingeführten aromatischen Substanz entstehen können und welche man dementsprechend in dem Harne zu suchen hat. Aus demselben Grunde ist es auch des Benzolnicht möglich, durch genaue quantitative Bestimmungen zu ermitteln, ob eine eingenommene und resorbierte aromatische Substanz in dem Harne vollständig wieder erscheint oder nicht. Gewisse Beobachtungen haben indessen gezeigt, dass der Benzolkern, wie oben angedeutet wurde, wenigstens in gewissen Fällen im

<sup>1)</sup> SUNDVIK, MALYS Jahresber. 16; MUSCULUS u. v. MERING, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 8; ferner v. Mering, ebenda 15, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; Kulz, Pringers Arch. 28 u. 33; O. NEUBAUER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46.

Körper zerstörbar ist. Es haben also Schotten, Baumann u. a. gefunden, dass gewisse Aminosäuren, wie Phenylaminopropionsäure, Aminozimtsäure und das Tyrosin, in den Körper eingeführt, keine Vermehrung der Menge der bekannten aromatischen Substanzen im Harne herbeiführen, was eine Zerstörung dieser Aminosäuren im Tierkörper wahrscheinlich macht. In ähnlicher Weise verhalten sich nach F. Knoop¹) auch die Phenyl-α-Milchsäure und die Phenyl-α-Ketopropionsäure (Phenylbrenztraubensäure), wogegen die Richtigkeit der Angabe Juvaltas von einer Zerstörung der Phthalsäure im Tierkörper bestritten worden ist (E. Pribram)²). Je nach der Stellung der Substituenten zeigen übrigens die Benzolderivate insoferne ein verschiedenes Verhalten, als unter den Biderivaten die Orthoverbindungen nach R. Cohn²) leichter zerstörbar als die entsprechenden Meta- und Paraverbindungen sind.

Eine Oxydation aromatischer Verbindungen findet oft in einer Seitenkette statt, kann jedoch auch in dem Kerne selbst geschehen. Es wird also z. B. das Benzol erst zu Oxybenzol (Schultzen und Naunyn) und dieses dann weiter zum Teil zu Dioxybenzolen oxydiert (Baumann und Preusse). Das Naphthalin geht in Oxynaphthalin und wahrscheinlich zum Teil auch in Dioxynaphthalin über (Lesnik und M. Nencki). Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amino- oder Iminogruppe können durch Substitution von Wasserstoff durch Hydroxyl oxydiert werden, namentlich wenn die Entstehung eines Derivates mit Parastellung möglich ist (Klingenberg). So geht beispielsweise das Anilin,  $C_6H_5NH_2$ , in Paramidophenol über, welches dann als Ätherschwefelsäure,  $H_2N$ .  $C_6H_4$ . O.  $SO_2OH$ , in den Harn übergeht (F. Müller). Das Azetanilid geht zum Teil in Azetylparamidofenol (Jaffé und Hilbert, K. Mörner) und das Karbazol in Oxykarbazol über (Klingenberg)<sup>4</sup>).

Eine Oxydation der Seitenkette kann in der Weise geschehen, dass Wasserstoffatome durch Hydroxyl ersetzt werden, wie bei der Oxydation von Indol und Skatol zu Indoxyl und Skatoxyl. Es kann aber auch eine Oxydation der Seitenkette unter Bildung von Karboxyl stattfinden, und es werden in dieser Weise beispielsweise Toluol, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub> (Schultzen und Naunyn), Äthylbenzol, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, und Propylbenzol, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>, (Nencki und

- 1) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7 u. 8; BAUNANN, ebenda 10, S. 130. Bezüglich des Verhaltens des Tyrosins vergl. man besonders BLENDERNANN, ebenda 6; SCHOTTEN, ebenda 7; BAAS, ebenda 11 und R. COHN, ebenda 14; F. KNOOP, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper, Habilit.-Schrift, Freiburg 1904.
  - 2) JUVALTA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; PRIBRAM, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51.
  - 3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.
- 4) SCHULTZEN u. NAUNYN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1867; BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, S. 156. Vergl. auch NENCKI u. GIACOSA, ebenda 4; LESNIK u. NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24; F. MÜLLER, Deutsch. med. Wochenschr. 1887; JAFFÉ u. HILBERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12; MÖRNER, ebenda 18; KLINGENBERG, Studien über die Oxydation aromatischer Substanzen etc., Inaug.-Dissert., Rostock 1891. Über das Formanilid, welches im Wesentlichen wie das Austanilid sich verhält, vergl. mas KLEINE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

xydation in dem Benzolkerne. GIACOSA)<sup>1</sup>) wie auch viele andere Stoffe zu Benzoesäure oxydiert. In derselben Oxydation Weise werden Zymol zu Kuminsäure, Xylol zu Toluylsäure, Methylpyridin zu Pyridinkarbonsäure oxydiert usw. Hat die Seitenkette mehrere Glieder, so können die Verhältnisse etwas verschieden sich gestalten. Die Phenylessigsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. CH<sub>2</sub>. COOH, in welcher nur ein Kohlenstoffatom zwischen Benzolkern und Karboxyl eingeschaltet ist, wird nicht oxydiert, sondern nach der Paarung mit Glykokoll als Phenazetursäure ausgeschieden (Salkowski)<sup>2</sup>). Die Phenylaminoessigsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. CHNH<sub>2</sub>. COOH, geht wenigstens zum Teil in Mandelsäure (Phenylglykolsäure), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. CHOH. COOH, über, welch letztere ihrerseits zum grössten Teil unverändert ausgeschieden wird (Schotten, Knoop)<sup>3</sup>). Die Phenylpropionsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. CH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>. COOH, mit drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette, wird zu Benzoesäure oxydiert; und es hatten H. und E. Salkowski<sup>4</sup>) die Regel aufgestellt, dass die der Benzoe-

säuren homologen Säuren zu Benzoesäure abgebaut werden, wenn die Seitenkette

Oxydation in der Seiten-

Dass diese Regel indessen nicht stichhaltig ist, hat Knoop durch Versuche an mehreren Säuren, wie z. B. Phenylbuttersäure, Phenyl-a-Milchsäure u. a. gezeigt. Die Phenylbuttersäure C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. CH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>. COOH wird nämlich im Körper nicht zu Benzoesäure, sondern zu Phenvlessigsäure oxydiert, und die Phenyl-α-Milchsäure, C<sub>0</sub>H<sub>5</sub>. CH<sub>2</sub>. CH(OH). COOH, wird, bis auf einen kleinen Rest, der unverändert ausgeschieden wird, vollständig zersetzt. Knoop hat es dagegen sehr wahrscheinlich gemacht, dass wenigstens für die gesättigten normalen, endständig phenylsubstituierten Fettsäuren bei ihrer Oxydation die Regel gilt, dass die vom Körper erzeugte Karboxylgruppe in  $\beta$ -Stellung zu dem ursprünglichen Karboxyl steht. Dies erklärt z. B. die Entstehung von Phenylessigsäure aus Phenylbuttersäure und Benzoesäure aus Phenylvaleriansäure, CaHa. CHa. CHa. CHa. CHa. COOH, indem in dem letztgenannten Falle zuerst Phenylpropionsäure und aus ihr Benzoesäure entstehen muss. Ausnahmen von dieser Regel bilden die in a-Stellung substituierten Propionsäuren, Phenylalanin, Phenyl-a-Milchsäure und Phenyl-a-Ketopropionsäure, welche wie das Tyrosin und die a-Aminozimtsäure im Körper verbrannt werden. Regel von Schotten, derzufolge alle Säuren, welche in der Seitenkette drei Kohlenstoffatome enthalten, von denen das mittlere eine NH2-Gruppe trägt, im Organismus nahezu völlig verbrennen, hat durch diese Ausnahmen eine Erweiterung erfahren.

Sind am Benzolkern mehrere Seitenketten vorhanden, so wird stets nur eine derselben zu Karboxyl oxydiert. Es werden also z. B. Xylol.  $C_6H_4(CH_3)_2$ , zu Toluylsäure,  $C_6H_4(CH_3)$ . COOH (Schultzen und Naunyn), Mesitylen,  $C_6H_6(CH_3)_2$ , zu Mesitylensäure,  $C_6H_6(CH_3)_2$ . COOH (L. Nencki), Zymol

mit mchreren Seitenketten.

mehr als 2 Kohlenstoffatome enthält.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 4.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 7 u. 9.

F) Ebenda 8.

<sup>4)</sup> Ebenda 7.

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub> zu Kuminsäure (M. Nencki und Ziegler)<sup>4</sup>) und Vanillin, OH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> zu Vanillinsäure (Y. Kotake)<sup>2</sup>) oxydiert.

Eine Reduktion kann ebenfalls vorkommen und Beispiele dieser Art Reduktion, liefern der von E. Meyen 3) beobachtete Übergang von Nitrobenzol C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> oder von Nitrophenol HO.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.NO<sub>2</sub> in Aminophenol, HO.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.NH<sub>2</sub>, und ferner das unten zu erwähnende Verhalten des m-Nitrobenzaldebydes im Tierkörper.

Synthesen aromatischer Substanzen mit anderen Atomgruppen kommen sehr oft vor. Hierher gehört in erster Linie die, wie man bisher allgemein angegeben hat von Wöhler, nach Heffter bidagegen richtiger von Keller und URE entdeckte Paurung der Benzoesäure mit Glykokoll zu Hippursäure. Alle die zahlreichen aromatischen Substanzen, welche im Tierkörper in Benzoe-Paarung mit saure sich umsetzen, werden also wenigstens zum Teil als Hippursaure ausgeschieden. Dieses Verhalten gilt jedoch nicht für alle Tierklassen. Nach den Beobachtungen von Jaffé 5) geht nämlich die Benzoesäure bei Vögeln nicht in Hippursaure, sondern in eine andere stickstoffhaltige Saure, die Ornithursaure, C19H20N2O4, über. Als Spaltungsprodukt gibt diese Säure ausser Benzoesäure das schon oben S. 97 besprochene Ornithin. Einer Paarung mit Glykokoll zu entsprechenden Hippursäuren unterliegen wie die Benzoesäure nicht nur die Oxybenzoesäuren und mehrere substituierte Benzoesäuren, sondern auch die obengenannten Säuren, Toluyl-, Mesitylen-, Kumin- und Phenylessigsaure. Diese Sauren werden als bezw. Tolur-, Mesitylenur-, Kuminur- und Phenazetursäure ausgeschieden.

Hinsichtlich der Oxybenzoesäuren ist indessen zu bemerken, dass eine Paarung mit Glykokoll nur für die Salizylsäure und p-Oxybenzoesäure sicher bewiesen ist (Bentagnini, Baumann, Herter u. a.), während sie für die m-Oxybenzoesäure von Baumann und Herter ben nur sehr wahrscheinlich gemacht wurde. Die Oxybenzoesäuren werden auch zum Teil als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden, was besonders von der m-Oxybenzoesäure gilt. Die drei Aminobenzoesäuren gingen in den Versuchen von Hildebrandt an Kaninchen wenigstens zum Teil unverändert in den Harn über. Wie Salkowski fand und R. Cohn?) später bestätigte, kann bei Kaninchen die in-Aminobenzoesäure zum

Oxy- und Aminobenzoesäuren.

L. NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1; NENCKI u. ZIEGLER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 5; vergl. auch O. JACOBSEN ebenda 12.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

<sup>3)</sup> Ebenda 46.

<sup>4)</sup> Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. Ergebnisse d. Physiol. 4, S. 252.

<sup>5)</sup> Ber. d. d. chem. Gesellsch. 10 u. 11.

<sup>6)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. I, wo nuch die Arbeit von Bertagnini zitiert int. Vergl. ferner Dautzenherg in Malys Jahresber. 11, S. 231.

SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; COHN, ebenda 17; HILDEBRANDT, HOP-MRISTERS Beitr. 3.

Teil in Uraminobenzoesäure, HoN. CO. NH. CoH. COOH, übergehen. Zum Teil wird sie auch als Aminohippursäure ausgeschieden.

Die halogensubstituierten Toluole verhalten sich nach Hilde-BRANDTS Untersuchungen bei verschiedenen Tieren etwas verschieden. Beim Hunde werden sie in die entsprechenden substituierten Hippursäuren übergeführt. Beim Kaninehen geht das o-Bromtoluol vollständig, das m- oder p-Bromtoluol dagegen nur teilweise in die Hippursäuren über; die drei Chlortoluole gehen beim Kaninchen in die entsprechenden Benzoesäuren über und werden als solche, nicht aber als Hippursäuren, ausgeschieden.

Halogentulerte

Unter denjenigen Substanzen, welche einer Paarung mit Glokokoll unterliegen können, sind die substituierten Aldehyde von besonderem Interesse. Nach den von R. Cohn 1) über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen geht beim Kaninchen der o-Nitrobenzaldehyd nur zu einem sehr geringfügigen Teil in Nitrobenzoesäure über und die Hauptmasse, ca. 90 p. c., wird im Körper zerstört. Der m-Nitrobenzaldehyd geht bei Hunden nach Sieben und SMIRNOW 2) in m-Nitrohippursäure, nach Cohn in m-nitrohippursauren Harnstoff über. Bei Kaninchen ist das Verhalten nach Cohn dagegen ein ganz anderes. Es findet hier nicht nur eine Oxydation des Aldehydes zu Benzoesäure statt, sondern es wird auch die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert und endlich lagert sich unter Austritt von Wasser Essigsäure an die Aminogruppe an, so dass als Endprodukt m-Azetylaminobenzoesäure, CH3. CO. NH. C6H4. COOH entsteht. Der Vorgang ist also dem Verhalten des Furfurols analog, und die Reduktion findet nicht im Darme, sondern in den Geweben statt. Der p-Nitrobenzaldehyd verhalt sich beim Kaninchen zum Teil wie der m-Aldehyd und Mitrobenzgeht also zum Teil in p-Azetylaminobenzoesäure über. Ein anderer Teil setzt sich in p-Nitrobenzoesäure um, und der Harn enthält eine chemische Verbindung gleicher Teile dieser zwei Säuren. Bei Hunden gibt nach Sieber und SMIRNOW der p-Nitrobenzaldehyd nur p-nitrohippursauren Harnstoff. Die oben genannte, aus Methylpyridin (a-Pikolin) entstandene Pyridinkarbonsäure geht nach Paarung mit Glykokoll als a-Pyridinursäure in den Harn über 3).

aldeliyile.

Zu denjenigen Substanzen, welche eine Paarung mit Glykokoll eingehen, gehört auch das Furfurol, der Aldehyd der Pyroschleimsäure, welcher bei Hunden und Kaninchen, wie JAFFE und COHN<sup>4</sup>) zeigten, im Körper erst zu Pyroschleimsäure oxydiert und dann nach Paarung mit Glykokoll als Pyromukur- Furfurol, säure, C7H7NO4, ausgeschieden wird. Bei Vögeln ist das Verhalten ein anderes, Glykokoll. indem nämlich die Saure bei ihnen mit einer anderen Substanz, dem Ornithin, C5H12N2O2, welches eine Diaminovaleriansaure ist, zu Pyromuzinornithursäure sich paart.

<sup>1)</sup> Zeitsehr, f. physiol. Chem. 17.

<sup>2)</sup> Monatshefte f. Chem. 8.

<sup>3)</sup> Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über Glykokollpaarungen kann auf den Aufsatz von O. KUHLING, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper, Inaug.-Diss., Berlin 1687, hingewiesen werden.

<sup>4)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 20 u. 21,

Das Furfurol geht indessen im Säugetierkörper auch in anderer Form eine Paurung mit Glykokoll ein. Es verbindet sich nämlich, wie Jaffé und Cohn fanden, zum Teil auch mit Essigsäure zu Furfurakrylsäure. C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>5</sub>CH:CH.COOH, die, mit Glykokoll gepaart, als Furfurakrylursäure in den Harn übergeht.

Thiophen.

Wie das Thiophen, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>S, im Tierkörper sich verhält, ist noch nicht festgestellt worden. Von dem Methylthiophen (Thiotolen) C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S. CH<sub>3</sub> werden nach Levy sehr kleine Mengen zu Thiophensäure, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S. COOH, oxydiert. Diese Säure wird, wie Jaffe und Levy<sup>1</sup>) gezeigt haben, mit Glykokoll gepaart (beim Kaninchen) als Thiophenursäure ausgeschieden.

Atherschwefelsüsren Eine andere, sehr wichtige Synthese der aromatischen Substanzen ist diejenige der Ätherschwefelsäuren. Als solche werden, wie BAUMANN und HERTER u. a. gezeigt haben, Phenole und überhaupt die hydroxylierten aromatischen Kohlenwasserstoffe und deren Derivate ausgeschieden<sup>2</sup>).

Oxyakuma

Eine Paarung aromatischer Säuren mit Schwefelsäure kommt weniger oft vor. In dieser Form werden indessen die oben erwähnten zwei aromatischen Oxysäuren, die p-Oxyphenylessigsäure und p-Oxyphenylpropionsäure zum Teil ausgeschieden. Die Gentisinsäure (Hydrochinonkurbonsäure) vermehrt nach Likhatscheff 3) ebenfalls die Menge der Ätherschwefelsäuren im Harne und dasselbe soll, älteren Angaben entgegen, nach Rost auch mit der Gallussäure (Trioxybenzoesäure) und der Gerbsäure der Fall sein 4).

Während das Azetophenon (Phenylmethylketon)  $C_6H_5$ . CO. CH<sub>5</sub>, wie M. Nencki gezeigt hat, zu Benzoesäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden wird, gehen nach Nencki und Rekowski<sup>5</sup>) aromatische Oxyketone mit Hydroxylgruppen, wie das Resazetophenon,  $C_6H_3(OH)(OH)(OO.CH_3)$ . das Paraoxypropiophenon  $C_6H_4(OH)(CO.CH_2CH_3)$  und das Gallazetophenon,  $C_6H_2(OH)(OH)(OH)(CO.CH_3)$  ohne vorherige Oxydation als entsprechende Ätherschwefelsäuren, zum Teil auch als gepnarte Glukuronsäuren in den Harn über. Das Euxanthon, welches ebenfalls ein aromatisches Oxyketon, 3-7-Oxyketodiphenylenoxyd, ist, geht in den Harn als die schon vorher erwähnte gepaarte Glukuronsäure, die Euxanthinsäure, über.

Aromatische Oxyketone.

Eine Paarung aromatischer Substanzen mit Glukuronsäure, welche

LEVY, Über das Verhalten einiger Thiophenderivate etc. Inaug.-Diss. Königsberg 1880.
 JAFFÉ u. LEVY, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21.

<sup>2)</sup> Hinsichtlich der Literatur vergl, man O. KUHLING I, c.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

<sup>4)</sup> Über das Verhalten der Gerbsäure und Gallussäure im Tierkörper vergl, man: C. Mönner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, wo man die ältere Literatur findet, ferner Harnack, chenda 24 und Rost, Arch. f. exp. Path, u Pharm. 38 und Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Befärd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg 1898.

<sup>5)</sup> Arch. d. seienc. biol. de St. Petersbourg 3 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27.

letztere dadurch vor der Verbrennung geschützt wird, kommt übrigens recht oft Die Phenole gehen, wie oben S. 589 angegeben, z. Teil als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Dasselbe gilt von den Homologen der Phenole, von einigen substituierten Phenolen und von vielen aromatischen Substanzen, auch Kohlenwasserstoffen, nach vorausgegangener Oxydation oder Hydra-So haben HILDEBRANDT und FROMM und CLEMENS 1) gezeigt, dass zyklische Terpene und Kampfer durch Oxydation oder Hydratation, in gewissen Fällen durch beides, in Hydroxylderivate, wenn der fragliche Stoff nicht vorher hydroxyliert ist, übergehen, und dass diese Hydroxylverbindungen als gepaarte Glukuronsäuren ausgeschieden werden. Gepaarte Glukuronsäuren sind also nach Einführung in den Organismus von verschiedenen Substanzen, auch Arzneimitteln, wie von Terpenen, Borneol, Menthol, Kampfer (die Kamphoglukuronsäure zuerst von Schmiedeberg beobachtet), Naphthalin, Terpentinöl, Oxychinolinen, Antipyrin und vielen anderen Stoffen2), im Harne nachgewiesen worden. Das o-Nitrotoluol geht beim Hunde nach Paarung JAFFÉ<sup>3</sup>) in o-Nitrobenzylalkohol und dann in eine gepaarte Glukuronsäure, die Uronitrotoluolsäure, über. Die aus dieser gepaarten Säure abgespaltene Glukuronsäure soll linksdrehend und also nicht mit der gewöhnlichen Glukuronsäure identisch, sondern isomer sein. Der Dimethylaminobenzaldehyd geht nach Jaffé beim Kaninchen zum Teil in Dimethylaminobenzoeglukuron säure über. Dieselbe gepaarte Glukuronsäure entsteht nach HILDE-BRANDT4) auch aus p-Dimethyltoluidin, welches zuvor in p-Dimethylaminobenzoesäure übergeführt wird. Indol und Skatol scheinen, wie oben erwähnt (S. 594, 595), auch zum Teil als gepaarte Glukuronsäuren mit dem Harne ausgeschieden zu werden.

Eine Synthese, bei welcher schwefelhaltige Verbindungen, Merkaptursäuren, entstehen, die mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden werden, kommt nach Einführen von Chlor- oder Bromderivaten des Benzols in den Organismus des Hundes vor (Baumann und Preusse, Jaffé). So verbindet sich also z. B. Merkapt das Chlorbenzol mit Zystein, zu Chlorphenylmerkaptursäure, C11H12ClSNO3. Die wichtigen Untersuchungen von FRIEDMANN 5) haben ergeben, dass die den Merkaptursäuren zugrunde liegende Phenylthiomilchsäure der g-Reihe angehört, und hierdurch ist der direkte chemische Zusammenhang dieser Körper mit dem Eiweisszystein (α-Amino-β-thiomilchsäure) gegeben. Die Über-

<sup>1)</sup> HILDEBRANDT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45, 46; Zeitschr. f. physiol. Chem. 86, mit FROMM, ebenda 88 und mit CLEMENS, ebenda 87; FROMM u. CLEMENS, ebenda 84.

<sup>2)</sup> Vergl. O. KÜHLING, wo man auch die ältere Literatur findet; E. KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 27; die Arbeiten von HILDEBRANDT, FROMM u. CLEMENS, Fussnote 1; BRAHM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; FENYVESSY, ebenda 30; BONANNI, HOFMEISTERS Beitr. I., LAWROW, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 88.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 2.

<sup>4)</sup> JAFFÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge 7.

<sup>5)</sup> BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5; JAFFÉ, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 12; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beitr. 4.

führung des Zysteins in Bromphenylmerkaptursäure ist FRIEDMANN ebenfalls gelungen.

Ein besonderes Verhalten zeigt das Pyridin, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, welches weder mit Glukuronsäure noch mit Schwefelsäure nach vorausgegangener Oxydation sich Pyridin. verbindet. Es nimmt, wie von His gefunden und von Cohn¹) später bestätigt wurde, eine Methylgruppe auf und bildet eine Ammoniumverbindung, Methylpyridylammoniumhydroxyd, HO.CH<sub>8</sub>.NC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>.

Mehrere Alkaloide, wie Chinin, Morphin und Strychnin, können Nach Einnahme von Terpentinöl, Kopaivain den Harn übergeben. balsam und Harzen können Harzsäuren in dem Harne auftreten. In den Harn gehen auch Farbstoffe verschiedener Art, wie der Krappfarbstoff, die Chrysophansäure nach Gebrauch von Rheuma oder Senna, der Farbstoff der Heidelbeeren usw. über. Nach Einnahme von Rheuma, Senna oder Santonin nimmt der Harn eine gelbe oder grünlich gelbe Farbe an, welche durch Alkalizusatz in eine schöne rote Farbe übergeht. Das Phenol kann, wie schon oben erwähnt, dem Harne eine dunkelbraune oder schwarzgrüne Farbe erteilen, welche grösstenteils von Zersetzungsprodukten des Hydrochinons, aber auch von Huminsubstanzen herrühren dürfte. Nach Naphthalin-Gebrauch wird der Harn ebenfalls dunkel gefärbt, und es können auch mehrere andere Arzneistoffe dem Harne eine besondere Färbung geben. So wird er z. B. von Antipyrin gelb bis blutrot. Nach Einnahme von Kopaivabalsam wird der Harn, wenn man ihn mit Salzsäure stark ansäuert, allmählich rosa- und purpurrot. Nach dem Gebrauche von Naphthalin oder Naphthol gibt er mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ccm konzentrierte Säure und einige Tropfen Harn) eine schöne smaragdgrüne Farbe, welche wahrscheinlich von der Naphtholglukuron-Riechende Stoffe gehen auch in den Harn über. Genusse von Spargeln erhält der Harn einen ekelhaft widrigen Geruch, der nach M. Nenckt 2) wahrscheinlich von Methylmerkaptan herrührt. Nach Einnahme von Terpentinöl kann der Harn einen eigentümlichen, veilchenähnlichen Geruch annehmen.

## VI. Pathologische Harnbestandteile.

Eiweiss. Das Auftreten geringer Spuren von Eiweiss im normalen Harne ist von vielen Forschern, wie Posner, Plosz, v. Noorden, Leube u. a. wiederholt beobachtet worden. Nach K. Mörner 3) kommt Eiweiss regelmässig als normaler Harnbestandteil, und zwar in Mengen von 22—78 mg im Liter vor. Schr gewöhnlich ist es, in dem Harne Spuren einer mit dem Muzin leicht zu verwechselnden, nukleoalbuminähnlichen Substanz zu finden, deren Natur weiter

Eiweiss

Fremde Farbatoffe

<sup>1)</sup> His, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22; Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

<sup>3)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 6 (Literaturangaben).

unten näher besprochen werden soll. In krankhaften Zuständen kommt Eiweiss im Harne in den verschiedensten Fällen vor, und diejenigen Eiweissstoffe, welche Eiweise dabei besonders oft vorkommen, sind das Serumglobulin und das Serumalbumin. Zuweilen kommen auch Albumosen (oder Peptone) vor. Der Gehalt des Harnes an Eiweiss ist in den meisten Fällen kleiner als 5 p. m.; verhältnismässig selten ist er 10 p. m. und nur sehr selten beträgt er gegen 50 p. m. oder darüber. Fälle von sogar mehr als 80 p, m. Eiweiss sind jedoch bekannt.

Unter den vielen, zum Nachweis von Eiweiss im Harne vorgeschlagenen Reaktionen mögen folgende hier Erwähnung finden.

Die Kochprobe. Man filtriert den Harn und prüft dann die Reaktion desselben. Ein saurer Harn kann in der Regel ohne weiteres gekocht werden, und nur bei besonders stark saurer Reaktion ist es nötig, dieselbe erst mit Alkali ein wenig abzustumpfen. Einen alkalischen Harn macht man vor dem Erhitzen neutral oder nur äusserst schwach sauer. Ist der Harn arm an Salzen, so setzt man ihm vor dem Aufkochen 1/10 Vol. gesättigter Kochsalzlösung zu. Darauf erhitzt man zum Sieden, und wenn dabei keine Fällung, Trübung oder Opaleszenz erscheint, so enthält der fragliche Harn kein kongulables Eiweiss, kann aber Albumosen oder Peptone enthalten. Entsteht dagegen beim Sieden ein Niederschlag, so kann dieser aus Eiweiss oder aus Erdphosphaten oder aus beiden bestehen. Das einfach saure Kalziumphosphat zersetzt sich nämlich beim Die Koch-Sieden und es kann normales Phosphat sich ausscheiden. Um einerseits eine Verwechselung mit den Erdphosphaten zu verhindern und andererseits um eine bessere, mehr flockige Ausscheidung des Eiweisses zu erzielen, muss man nun der Harnprobe eine passende Menge Säure zusetzen. Verwendet man hierzu Essigsaure, so setzt man auf je 10 ccm Harn 1, 2-3 Tropfen einer 25 prozentigen Säure zu und kocht nach Zusatz von jedem Tropfen wieder auf. Bei Anwendung von Salpetersäure muss man von einer 25 prozentigen Säure, je nach dem Eiweissgehalte, 1-2 Tropfen auf je 1 ccm des siedend heissen Harnes zusetzen.

Bei Anwendung von Essigsäure kann, wenn der Gehalt an Eiweiss sehr gering ist, das letztere, besonders wenn der Harn ursprünglich alkalisch war, bei Zusatz von der obigen Essigsäuremenge bisweilen in Lösung bleiben. Setzt man dagegen weniger Essigsäure zu, so läuft man Gefahr, dass ein in dem amphoter oder nur sehr schwach sauer reagierenden Harne entstandener, aus Kalziumphosphat bestehender Niederschlag nicht vollständig sich löst und zur Verwechselung mit einem Eiweissniederschlage Veranlassung geben kann. Verwendet man zu der Kochprobe Salpetersaure, so darf man nie übersehen, dass nach Zusatz von nur wenig Säure eine beim Sieden lösliche Verbindung zwischen ihr und dem Eiweisse entsteht, welche erst von überschüssiger Sanre gefällt wird. Aus diesem Grunde muss die obige grössere Menge Salpetersaure zugesetzt werden, aber hierbei läuft man nun wiederum die Gefahr, dass kleine Eiweissmengen von der überschüssigen Säure gelöst werden können. Wenn man, was unbedingt notwendig ist, die Säure erst nach vorausgegangenem Aufkochen zusetzt, so ist die Gefahr zwar nicht sehr gross, allein sie ist jedoch vorhanden. Schon aus diesen Gründen ist also die Kochprobe, welche zwar in der Hand des Geübten sehr gute Dienste leistet, nie dem Arzte als alleinige Eiweissprobe zu empfehlen.

Eine Verwechselung mit Muzin, wenn solches vielleicht im Harne vorkommt, würde bei der Kochprobe mit Essigsaure leicht dadurch zu vermeiden sein, dass man eine andere Probe bei Zimmertemperatur mit Essigsäure ansäuert,

Es scheiden sich hierbei Muzin und muzinähnliche Nukleoalbuminsubstanzen Entsteht bei Ausführung der Kochprobe mit Salpetersäure der Niederschlag erst beim Erkalten oder wird er dabei merkbar vermehrt, so deutet dies auf die Gegenwart von Albumose in dem Harne, entweder allein oder mit koagulablem Eiweiss gemengt. In diesem Falle ist eine weitere Untersuchung nötig (vergl. unten). In einem uratreichen Harne scheidet sich nach dem Erkalten ein aus Harnsäure bestehender Niederschlag aus. Dieser Niederschlag ist jedoch gefärbt, körnig-sandig und kaum mit einer Albumose- oder Eiweissfällung zu verwechseln.

Die Hellersche Probe führt man in der Weise aus (vergl. S. 42), dass man in einem Reagenzglase die Salpetersäure sehr vorsichtig mit dem zu prüfenden Harn überschichtet, oder auch so, dass man erst den Harn in ein Reagenzglas eingiesst und dann die Säure durch einen sehr spitz ausgezogenen, bis zum Boden reichenden Trichter sehr langsam zufliessen lässt. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt dabei eine weisse Scheibe oder, wie man gewöhnlich sagt, ein weisser Ring oder jedenfalls eine scharf begrenzte Trübung an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auf. Bei der Ausführung dieser Probe erhält man regelmässig auch im normalen Harne einen von den Indigofarbstoffen herrührenden, roten oder rotvioletten durchsichtigen Ring, welcher mit dem weissen oder weisslichen Eiweissringe kaum verwechselt werden kann. In einem uratreichen Harne kann dagegen eine Verwechselung mit einem von ausgefällter Harnsäure sche Probe herrührenden Ringe geschehen. Der Harnsäurering liegt jedoch nicht wie der Eiweissring immer an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, sondern oft etwas höher. Aus diesem Grunde kann man auch in einem uratreichen und nicht zu viel Eiweiss enthaltenden Harne gleichzeitig zwei Ringe sehen. Die Verwechselung mit Harnsäure vermeidet man am einfachsten durch Verdünnung des Harnes, vor der Ausführung der Probe, mit 1-2 Vol. Wasser. Die Harnsäure bleibt nun in Lösung und die Empfindlichkeit der Hellerschen Eiweissprobe ist eine so grosse, dass nur bei Gegenwart von bedeutungslosen Eiweissspuren die Probe nach einer solchen Verdünnung negativ ausfällt. In einem an Harnstoff sehr reichen Harne kann auch eine ringförmige Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff auftreten. Dieser Ring besteht jedoch aus glitzernden Kriställchen und er tritt in dem vorher mit Wasser verdünnten Harne nicht auf. Eine Verwechselung mit Harzsäuren, welche bei dieser Probe ebenfalls einen weisslichen Ring geben, ist leicht zu vermeiden, denn die Harzsäuren sind in Äther löslich. Man rührt um, fügt Äther hinzu und schüttelt in einem Probier-Die Heller-röhrchen leise um. Bestand die Trübung aus Harzsäuren, so klärt sich der Harn allmählich und der Äther hinterlässt beim Verdunsten einen aus Harzsäuren bestehenden, klebrigen Rückstand. Eine Flüssigkeit, welche echtes Muzin enthält, gibt bei der Hellerschen Probe keine Fällung, sondern einen mehr oder weniger stark opalisierenden Ring, welcher beim Umrühren verschwindet. Die Flüssigkeit enthält nach dem Umrühren keine Fällung, sondern ist höchstens etwas opalisierend. Erhält man bei der HELLEnschen Probe in dem unverdünnten Harne erst nach einiger Zeit eine schwache, nicht ganz typische Reaktion, während der mit Wasser verdünnte Harn fast sogleich eine deutliche Reaktion gibt, so deutet dies auf die Gegenwart der früher als Muzin oder Nukleoalbumin bezeichneten Substanz hin. In diesem Falle verfährt man wie unten, behufs des Nachweises von Nukleoalbumin, angegeben wird.

Erinnert man sich der nun besprochenen möglichen Verwechselungen und der Art und Weise, wie sie vermieden werden können, so wird die leicht ausführbare Hellersche Probe sehr zuverlässig und hinreichend empfindlich. ihr können nämlich noch 0,002 p. c. Eiweiss ohne Schwierigkeit nachgewiesen

werden. Indessen sollte man nie mit dieser Probe allein sich begnügen, sondern immer mindestens noch eine andere, wie z. B. die Kochprobe, ausführen. Bei der Ausführung der Hellerschen Probe werden auch die (primären) Albumosen

Die Reaktion mit Metaphosphorsäure (vergl. S. 42) ist sehr bequem und leicht auszuführen. Sie ist aber nicht ganz so empfindlich und zuverlässig wie Metaphoraburedie Hellersche Probe. Von dem Reagenze werden auch Albumosen gefällt,

Die Reaktion mit Essigsäure und Ferrozyankalium. Man versetzt den Harn mit Essigsäure bis zu etwa 2 p. c. und setzt dann tropfenweise eine Ferrozvankaliumlösung (1:20) mit Vermeidung eines Überschusses zu. Diese Probe ist sehr gut und in der Hand des geübten Chemikers sogar empfindlicher als die Hellersche. Bei Gegenwart von sehr kleinen Eiweissmengen erfordert sie Die Probe jedoch mehr Übung und Geschicklichkeit als diese, weil das relative Mengen- mit Essigverhältnis des Reagenzes, des Eiweisses und der Essigsäure auf das Resultat Perregraneinwirkt. Auch der Salzgehalt des Harnes scheint nicht ohne Einfluss zu sein. Das Reagenz fällt auch die Albumosen.

Reaktion von SPIEGLEB. Als besouders empfindliches Reagenz auf Eiweiss im Harne empfiehlt Spiegler eine Lösung von 8 Teilen Quecksilberchlorid, 4 Teilen Weinsture, 20 Teilen Glyzerin und 200 Teilen Wasser, Man füllt ein Probierröhrehen bis zur Hälfte mit dem Reagenze und lässt den Harn aus einer Pipette Tropfen für Tropfen längs der Wand des Röhrchens herabfliessen. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten ein weisser Ring auf. Die Empfindlichkeitsgrenze soll bei 1:350000 liegen. Dieses Reagenz versagt indessen nach JOLLES') in sehr chlorarmen Harnen und aus dem Grunde hat er das Reagenz derart verändert, dass es aus 10 g Sublimat, 20 g Bernsteinsaure, 10 g NaCl und 500 g Wasser besteht.

Reaktion von Spiegler.

Die Reaktion mit Sulfosalizylsäure. Man setzt dem Harne entweder eine 20-prozentige, Reaktion wässerige Lösung oder auch einige Kristalle der Säure zu. Das Reagenz soll weder die Harn- von Roch. saure noch die Harzsauren fällen (Reaktion von ROCH) 2).

Da jeder normale Harn Spuren von Eiweiss enthält, ist es offenbar, dass Reagenzien von sehr grosser Empfindlichkeit nur mit Vorsicht gebraucht werden können. Für gewöhnliche Fälle dürfte auch die Hellersche Probe genügend Biweissempfindlich sein. Wenn man nämlich mit dieser Probe innerhalb 21/2-3 Minuten nachweis. keine Reaktion erhält, so enthält der untersuchte Harn jedenfalls weniger als 0,003 p. c. Eiweiss und ist also in gewöhnlichem Sinne als eiweissfrei zu betrachten.

Die Anwendung der Fällungsrengenzien setzt voraus, dass der zu untersuchende Harn, besonders bei Gegenwart von nur sehr wenig Eiweiss, ganz klar ist. Man muss also den Harn zuerst filtrieren. Dies gelingt nicht ohne weiteres mit bakterienhaltigem Harn; man kommt aber in solchen Fällen zum Ziele, wenn man nach dem Vorschlage von A. Jolles den Harn zuvor mit Kieselgur schüttelt. Dass hierbei ein wenig Eiweiss zurückgehalten wird und verloren geht, scheint ohne Belang zu sein (GRÜTZNER, SCHWEISSINGER) 3).

Die verschiedenen Farbenreaktionen können, besonders in einem stärker gefärbten Harne, welcher nur wenig Eiweiss enthält, im allgemeinen nicht direkt zur Verwendung kommen. Auf die Millonsche Reaktion wirkt ausserdem das Kochsalz des Harnes störend ein. Dagegen kann man, um die Gegenwart von

<sup>1)</sup> SPIEGLER, Wien, klin, Wochensehr. 1892 und Zentralbl. f. klin. Med. 1893; JOLLES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

<sup>2)</sup> Pharmazeut, Zentralhalle 1889 und Zeitschr. f. anal. Chem. 29.

<sup>3)</sup> JOLLES, Zeitschr. f. anal. Chem. 29; GEOTZNEE, Chem. Zentralbl. 1901, L; SCHWEISSINGER, ebenda.

Parbenreaktionen.

Eiweiss noch sicherer zu zeigen, den bei der Kochprobe erhaltenen, abfiltrierten und ausgewaschenen Niederschlag mit dem Millonschen Reagenze prüfen. Man kann auch den Niederschlag in verdünntem Alkali lösen und mit der Lösung die Biuretprobe anstellen. Mit dieser letztgenannten Probe prüft man jedoch auch den Harn direkt auf die Gegenwart von Albumosen oder Peptonen. der Untersuchung des Harnes auf Eiweiss darf man übrigens nie mit einer Reaktion allein sich begnügen, sondern man muss wenigstens die Kochprobe einerseits und die HELLERsche Probe oder die Ferrozyankaliumprobe andererseits ausführen. Bei Anwendung der Kochprobe allein kann man nämlich leicht Albumosen übersehen, welche dagegen mit der Hellerschen Probe oder der Ferrozyankaliumprobe entdeckt werden. Begnügt man sich dagegen mit einer dieser letzteren Proben allein, so findet man keine genügende Andeutung von der Art des vorhandenen Eiweisses, ob es aus Albumosen oder koagulablem Eiweiss oder aus beiden besteht.

Trockene

Für praktische Zwecke hat man mehrere trockene Eiweissreagenzien empfohlen. Ausser der Metaphosphorsäure sind unter diesen zu nennen: die STÜTZschen oder FÜRBRINGERschen Gelatinekapseln, welche Quecksilberchlorid, Chlornatrium und Zitronensäure enthalten, und reagenzien das GEISSLERSche Eiweissreagenzpapier, welches aus Filtrierpapierstreifen besteht, welche teils mit einer Zitronensäurelösung und teils mit Quecksilberchlorid- und Jodkaliumlösung getränkt und dann getrocknet sind.

Hat man durch die obigen Reagenzien von der Gegenwart von Eiweiss sich überzeugen können, so handelt es sich zunächst darum, zu zeigen, welcher Art das im Harne enthaltene Eiweiss ist.

Nachweis von Globulin und Albumin.

Der Nachweis von Globulin und Albumin. Zum Nachweis von Serumglobulin neutralisiert man den Harn genau, filtriert und setzt Magnesiumsulfat in Substanz, bis zur vollständigen Sättigung bei Zimmertemperatur, oder auch das gleiche Volumen einer gesättigten, neutral reagierenden Lösung von Ammoniumsulfat zu. In beiden Fällen entsteht bei Gegenwart von Globulin ein weisser, flockiger Niederschlag. Bei Anwendung von Ammoniumsulfatlösung kann in einem uratreichen Harn ein aus Ammoniumurat bestehender Niederschlag sich ausscheiden. Dieser Niederschlag kommt jedoch nicht sogleich, sondern erst nach einiger Zeit zum Vorschein, und er dürfte wohl kaum mit einem Globulinniederschlage verwechselt werden können. Zum Nachweis des Serumalbumins erhitzt man das vom Globulinniederschlage getrennte Filtrat zum Sieden oder setzt ihm bei Zimmertemperatur gegen 1 p. c. Essigsäure zu.

Nachweis

Zum Nachweis und auch zur quantitativen Bestimmung der verschiedenen Globuline (Fibringlobulin, Euglobulin und Pseudoglobulin) hat man die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat vorgeschlagen (OSWALD) 1). In wie weit aber dieses, überhaupt nicht ganz Globulinen, zuverlässige Verfahren für Harnuntersuchungen brauchbar ist, steht noch dahin.

> Albumosen und Peptone sind angeblich wiederholt im Harne bei verschiedenen Krankheiten gefunden worden. Über das Auftreten von Albumosen liegen unzweifelhaft ganz sichere Beobachtungen vor. Die Angaben über das Auftreten von Peptonen stammen dagegen zum Teil von einer Zeit her, wo man noch die Begriffe Albumosen und Peptone anders als gegenwärtig auffasste, und teils basieren sie auf nach unzureichenden Methoden ausgeführten Untersuchungen. Echtes Pepton soll allerdings pach ITO 2) bisweilen, namentlich bei Pneumonie,

Albumosen und Peptone.

- 1) Münch, Med, Wochenschr, 1904.
- 2) Hinsichtlich der Literatur über Albumosen und Peptone im Harne vergl. man: HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse, 10. Aufl., S. 466-492; A. STOFFREGEN, Über das Vorkommen von Pepton im Harn etc., Inaug.-Diss., Dorpat 1891; H. HIRSCHFELDT, Ein Beitrag zur Frage der Peptonurie, Inaug.-Diss., Dorpat 1892, und besonders STADELMANN, Untersuchungen über die Peptonurie (Verlag von Bergmann, Wiesbaden) 1894; ferner Ehrström, Bidrag till Kännedomen om Albumosurien, Helsingfors 1900; Ito, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71

im Harne vorkommen; was man bisher als Harnpepton bezeichnet hat, dürfte wehl jedoch im allgemeinen in der Hauptsache Deuteroalbumose gewesen sein.

Zum Nachweis der Albumosen kann man den eiweissfreien, bezw. durch Sieden unter Essigsäurezusatz enteiweissten Harn mit Ammoniumsulfat sättigen, wobei die Albumosen gefällt werden. Hierbei machen sich indessen mehrere Fehlerquellen geltend. Das Urobilin, welches eine biuretähnliche Reaktion gibt, wird nämlich hierbei auch niedergeschlagen, was zur Täuschung Veranlassung geben kann (Salkowski, Stokvis)1). Es können ferner bei der Koagulation des Ei-Kachweis weisses kleine Mengen davon in Lösung bleiben, die dann von dem Sulfate Albumogen. ausgefällt und mit Albumose verwechselt werden. Das koagulable Eiweiss kann man allerdings durch Sättigung mit Ammoniumsulfat im Sieden vollständig ausfällen; wenn man aber nach dem Verfahren von Devoto 2) längere Zeit mit dem Salze erhitzt, können dabei kleine Mengen von Albumosen aus dem Eiweiss entstehen. Bei kurzdauerndem Erhitzen findet dagegen keine solche Albumosebildung statt, das Eiweiss wird aber vollständig koaguliert.

Auf Grund dieser Erfahrung hat Bang 3) folgendes Verfahren zum Nachweis von Albumosen auch bei Gegenwart von koagulablem Eiweiss angegeben. Der Harn wird mit Ammoniumsulfat, 8 Teile auf je 10 Teile Harn, zum Sieden erhitzt und einige Sekunden gekocht. Die noch heisse Flüssigkeit wird 1/2 bis verfahren 1 Minute zentrifugiert und von dem Bodensatze getrennt. Aus dem letzteren von Bang. wird das Urobilin durch Extraktion mit Alkohol entfernt. Den Rückstand schlemmt man in wenig Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtriert, wobei das koagulierte Eiweiss zurückbleibt, und entfernt aus dem Filtrate noch etwa vorhandenes Urobilin durch Schütteln mit Chloroform. Die wässerige Lösung wird nach dem Abpipettieren des Chloroforms zu der Biuretprobe verwendet. Für klinische Zwecke ist dieses Verfahren sehr brauchbar.

Man kann auch nach Salkowski den mit 10 p. c. Salzsäure versetzten Harn mit Phosphorwolframsäure fällen, dann erwärmen, von dem harzigen Bodensatze abgiessen, mit Wasser abspülen, darauf mit ein wenig Wasser und etwas Natronlauge lösen, wieder erwärmen, bis die blaue Farbe verschwunden ist, ab. Verfahren kühlen und endlich mit Kupfersulfat prüfen. Dieses Verfahren ist später von Salkowaki. v. Aldor und von Cerny 1) ein wenig abgeändert worden. Bezüglich anderer, mehr umständlichen Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

MORAWITZ und DIETSCHY5) entfernen das Eiweiss aus dem mit saurem Kaliumphosphat schwach angesäuerten Harne durch Zusatz von dem doppelten verfahren Volumen Alkohol von 96% und Erhitzen im Wasserbade mehrere Stunden. von Mora Aus dem konzentrierten, mit etwas Schwefelsäure versetzten Filtrate werden die Diotschy, Albumosen durch Sättigung mit Zinksulfat ausgefällt, nach Entfernung des Urobilins mit Alkohol mit Wasser extrahiert und zur Biuretprobe verwendet.

Hat man aus einer grösseren Harnportion die Albumosen mit Ammoniumsulfat niedergeschlagen, so wird der Niederschlag nach den in Kap, 2 angegebenen Gründen auf die Gegenwart verschiedener Albumosen untersucht. Zur vorläufigen Orientierung über die Art der im Harne vorhandenen Albumosen

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1897; STOKVIS, Zeitschr. I. Biologie 34.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 15.

<sup>3)</sup> Deutsch, med. Wochenschr. 1898.

<sup>4)</sup> SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1894; v. Albon, Berlin, klin. Wochenschrift 36; CERNY, Zeitschr, f. anal. Chem. 40.

<sup>5)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54.

diene folgendes. Wenn der Harn nur Deuteroalbumose enthält, so wird er beim Sieden nicht getrübt, gibt nicht die HELLERsche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl Prüfung auf nicht bei neutraler Reaktion, wohl aber nach darauffolgendem Zusatz von salzge-Albumösen. sättigter Essigsäure getrübt. Bei Gegenwart von nur Protalbumose gibt der Harn die HELLERsche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl schon bei neutraler Reaktion gefällt, gerinnt aber beim Sieden nicht. Bei Anwesenheit von Heteroalbumose verhält sich der Harn dem NaCl und der Salpetersäure gegenüber in derselben Weise, zeigt aber beim Erhitzen ein abweichendes Verhalten. Er trübt sich nämlich beim Erwärmen und scheidet bei etwa 60° einen an der Wand des Glases klebenden Niederschlag ab, welcher bei saurer Reaktion des Harnes in der Siedehitze sich löst und beim Erkalten wieder auftritt.

Bence-Jones scher Riweisskörper.

In naher Beziehung zu den Albumosen steht der sog. BENCE-JONESSche Eiweisskörper, welcher in seltenen Fällen bei Kranken mit Knochenmarksveränderungen im Harne auftritt. Er gibt beim Erwärmen auf 40-60° C eine Fällung, die beim Erhitzen zum Sieden je nach der Reaktion und dem Salzgehalte mehr oder weniger vollständig sich wieder auflöst. Er scheidet sich bei der Dialyse nicht aus, kann aber aus dem Harne mit dem doppelten Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung oder mit Alkohol gefällt werden. Er ist auch in Kristallen erhalten worden (GRUTTERINK und DE GRAAFF, MAGNUS-LEVY) 1). Dieser Körper hat übrigens in den verschiedenen Fällen ein etwas abweichendes Verhalten gezeigt, und seine Natur ist noch nicht aufgeklärt worden. Aus den Untersuchungen der oben genannten und anderer Forscher (MOITESSIER, ABDER-HALDEN und ROSTOSKI) kann man jedoch den Schluss ziehen, dass dieser Eiweisskörper zwar den Albumosen in mehreren Reaktionen ähnelt, aber trotzdem den genuinen Eiweissstoffen näher steht. Er gibt auch bei der Pepsinverdauung sowohl primäre wie sekundäre Albumosen (GRUTTERINK und DE GRAAFF) und er liefert dieselben hydrolytischen Spaltungsprodukte wie anderes Eiweiss (ABDER-HALDEN und Rostoski).

Quantitative Bestimmung des Eiweisses im Harne. Unter allen bisher vorgeschlagenen Methoden gibt die Kongulationsmethode (Sieden unter Essigsäurezusatz), wenn sie mit genügender Sorgfalt ausgeführt wird, die besten Resultate. Der durchschnittliche Fehler braucht nicht mehr als 0,01 p. c. zu betragen und er ist regelmässig kleiner. Bei Anwendung dieser Methode verfährt man am besten so, dass man erst in kleineren, abgemessenen Harnportionen die Menge Essigsäure bestimmt, welche dem vorher im Wasserbade erhitzten Harne zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der Hellerschen Probe keine Eiweissreaktion gibt. Darauf koaguliert man 20-50-100 ccm Harn in einem Becheres Gesamt-glase im Wasserbade, setzt dann allmählich und unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Dann filtriert man warm, wüscht erst mit Wasser, darauf mit Alkohol und Äther aus, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von neuem. Bei richtigem Arbeiten darf das Filtrat keine Reaktion mit der Hellerschen Probe geben.

Quantieiweisses.

> Zur getrennten Bestimmung des Globulins und Albumins neutralisiert man den Harn genau und fällt ihn mit MgSO, zur Sättigung (Verf.) oder, noch einfacher, mit dem gleichen Volumen gesättigter, neutral reagieren-

<sup>1)</sup> MAGNUS-LEVY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30 (Literatur); GRUTTERINE u. DE GRAAFF, ebenda 34 u. 46; MOITESSIER, Compt. rend. soc. biolog. 57; ABDERHALDEN u. ROSTOSEI, Zeitschr, f. physiol, Chem. 46.

der Ammoniumsulfatlösung (HOFMEISTER und POBL)1). Den aus Globulin be- Getrennte stehenden Niederschlag wäscht man vollständig mit gesättigter Magnesiumsulfat-, mung des bezw. halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung aus, trocknet ihn anhaltend bei Globalma 110°C, kocht ihn mit Wasser aus, extrahiert mit Alkohol und Äther, trocknet. Albumins. wägt, äschert ein und wägt nochmals. Die Menge des Albumins berechnet man aus der Differenz zwischen der Menge des Globulins und des Gesamt-

Approximative Bestimmung des Eiweisses im Harne. Unter den zu diesem Zwecke vorgeschlagenen Methoden hat besonders die Methode Esbachs grosse Verwendung gefunden.

Die Methode von Esbach<sup>2</sup>) besteht darin, dass man in ein besonders gradiertes Reagenzrohr den sauer reagierenden, bezw. mit Essigsäure angesäuerten Harn bis zu einer bestimmten Marke giesst, dann bis zu einer zweiten Marke die Rengenzlösung (eine Lösung von 2 p. c. Zitronensäure und 1 p. c. Pikrinsäure in Wasser) zusetzt, das Rohr mit einem Kautschukstopfen schliesst und den Inhalt vorsichtig ohne Schaumbildung umschüttelt. Man lässt nun das Rohr 24 Stunden beiseite stehen und liest nach dieser Zeit die Höhe des Niederschlages in dem gradierten Rohre ab. Die abgelesene Zahl gibt direkt die Eiweissmenge in 1000 Teilen Harn an. Eiweissreicher Harn muss erst mit Wasser Methode, verdünnt werden. Die nach dieser Methode erhaltenen Zahlen sind jedoch von der Temperatur abhängig, und eine Temperaturdifferenz von 5-6,5° C kann bei einem mittleren Eiweissgehalte einen Fehler von 0,2-0,3 p. c. Eiweiss zu wenig oder zu viel im Harne bedingen (Christensen und Mygge)3). Diese Methode ist also nur brauchbar, wenn man über ein Zimmer zu verfügen hat, in welchem die Temperatur ziemlich konstant gehalten werden kann. Dem Apparate ist eine Gebrauchsanweisung beigelegt.

Andere Methoden zur approximativen Eiweissbestimmung sind die optische Methode von Christensen und Mygge, die von Roherts und Stolnikow angegebene, von Brandberg Appreximative Beweiter ausgearbeitete Methode mit der Hellerschen Probe, welche Methode von Mittelbach stimmung. für praktische Zwecke noch weiter vereinfacht worden ist, und die densimetrische Methode von LANG, HUPPERT und ZAHOR. Hinsichtlieh dieser und anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen,

Eine ganz zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone im Harne gibt es gegenwärtig nicht,

Nukleoalbumin und Muzin. Nach K. Mörner kann von dem Harnmukoide Spuren in den Harn in Lösung übergehen; aber sonst enthält der normale Harn kein Muzin. Dass es Fälle gibt, wo wahres Muzin in dem Harne auftreten kann, ist kaum zu bezweifeln; in den meisten Fällen hat man wohl aber Muzin und sogenanntes Nukleoalbumin verwechselt. Das Vorkommen unter Umständen von wahrem Nukleoalbumin im Harne lässt sich ebenfalls nicht in Ab-albumin und rede stellen, indem nämlich in den Nieren und Harnwegen solche Substanzen vorkommen; in den meisten Fällen dürfte wohl aber das sogenannte Nukleoalbumin, wie K. Mörner4) gezeigt hat, ganz anderer Art sein.

Nach Mörner enthält jeder Harn ein wenig Eiweiss und danehen auch

<sup>1)</sup> HAMMARSTEN, PFLUGERS Arch. 17; HOFMEISTER u. POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20.

<sup>2)</sup> Hinsichtlich der Literatur über diese Methode und der zahlreichen Untersuchungen über den Wert derselben vergl. man HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 853.

<sup>3)</sup> CHRISTENSEN, VIRCHOWS Arch. 115.

<sup>4)</sup> Skand, Arch. f. Physiol. 6.

Kiweissfällende lubstanzen lm Harne. eiweissfällende Substanzen. Wenn man den durch Dialyse von Salzen befreiten Harn nach Zusatz von 1—2 p. m. Essigsäure mit Chloroform schüttelt, so erhält man einen Niederschlag, der wie ein Nukleoalbumin sich verhält. Wird das saure Filtrat mit Serumeiweiss versetzt, so kann man wegen der Anwesenheit eines Restes von eiweissfällenden Substanzen einen neuen, ähnlichen Niederschlag erhalten. Die wichtigste unter den eiweissfällenden Substanzen ist die Chondroitinschwefelsäure; in viel geringerer Menge kommt Nukleinsäure vor. Taurocholsäure kann auch in einzelnen Fällen, besonders im ikterischen Harne, in den Niederschlag übergehen. Die von verschiedenen Forschern durch Essigsäurezusatz aus dem Harne isolierten, als "aufgelöstes Muzin" oder "Nukleoalbumin" bezeichneten Substanzen sind also nach Mörner als Verbindungen von Eiweiss mit hauptsächlich Chondroitinschwefelsäure, in viel geringerem Grade mit Nukleinsäure und bisweilen vielleicht auch mit Taurocholsäure anzusehen.

Da der normale Harn regelmässig einen Überschuss an eiweissfällender Substanz enthält, ist es offenbar, dass eine vermehrte Ausscheidung von sogenanntem Nukleoalbumin einfach durch eine vermehrte Eiweissausscheidung zustande kommen kann. In noch höherem Grade muss dies aber der Fall sein, wenn sowohl das Eiweiss wie die eiweissfällenden Substanzen in vermehrter Menge ausgeschieden werden.

Nachweis des sogenannten Nukleoalbumins. Wenn ein Harn nach Zusatz von Essigsäure opalisierend, trübe oder sogar gefällt wird, wie auch wenn er nach dem Verdünnen mit Wasser eine mehr typische Hellersche Eiweissreaktion als der unverdünnte Harn gibt, hat man Veranlassung eine Untersuchung auf Muzin und Nukleoalbumin zu machen. Da die Salze des Harnes die Ausfällung der fraglichen Substanzen durch Essigsäurezusatz sehr erschweren, muss man sie durch Dialyse zuerst entfernen. Man unterwirft deshalb eine möglichst grosse Menge Harn der Dialyse (unter Zusatz von Chloroform), bis die Salze entfernt worden sind. Darauf setzt man Essigsäure bis zu etwa 2 p. m. hinzu und lässt stehen. Der Niederschlag wird in Wasser mit möglichst wenig Alkali gelöst und von neuem mit Säure gefällt. Zur Prüfung auf Chondroitinschwefelsäure wird ein Teil längere Zeit im Wasserbade mit etwa 5 p. c. Salzsäure erwärmt. Erhält man dabei positives Resultat bei Prüfung auf Schwefelsäure und reduzierende Substanz, so war Chondroproteid vorhanden. Kann man eine reduzierende Substanz, aber keine Schwefelsäure nachweisen, so liegt wahrscheinlich Muzin vor. Erhält man weder Schwefelsäure noch reduzierende Substanz, so wird ein Teil des Niederschlages der Pepsinverdauung unterworfen und ein anderer Teil zur Bestimmung etwa organisch gebundenen Phosphors verwendet, Fallen diese Proben positiv aus, so muss man zur Unterscheidung zwischen Nukleonlbumin und Nukleoproteid eine besondere Untersuchung auf Nukleinbasen machen. Dies ist der schematische Gang der Untersuchung. Ein sicherer Entscheid kann aber nur durch Verarbeitung von sehr grossen Harnmengen erreicht werden.

Nachweis des sog. Nukleoalbumins.

Nuklcohiston. In einem Falle von Pseudoleukämie fand A. JOLLES eine phosphorhaltige Proteinsubstanz, die er als mit dem Nuklcohiston identisch betrachtet. Histon soll auch angeblich in einigen Fällen von KREHL und MATTHES und von KOLISCH und BURIAN<sup>1</sup>) gefunden worden sein.

Nukleo-

1) JOLLES, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30; KREHL u. MATTHES, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 54; KOLISCH u. BURIAN, Zeitschr. f. klin. Med. 29.

Blut und Blutfarbstoff. Durch Blutungen in den Nieren oder irgendwo in den Harnwegen kann der Harn bluthaltig werden (Hämaturie). In diesen Fällen ist der Harn, wenn die Blutmenge nicht sehr gering ist, mehr oder Hamat weniger stark getrübt, von rötlicher, gelbroter, schmutzig roter, braunroter oder schwarzbrauner Farbe. Bei frischen Blutungen, bei welchen das Blut sich noch nicht zersetzt hat, ist die Farbe mehr blutrot. In dem Sedimente findet man Blutkörperchen, bisweilen auch Blutzylinder und kleinere oder grössere Blutgerinnsel.

In gewissen Fällen enthält der Harn keine Blutkörperchen, sondern nur gelösten Blutfarbstoff, Hämoglobin, oder, und zwar sehr häufig, Methämoglobin (Hämoglobinurie). Blutfarbstoff kommt unter den verschiedensten Verhältnissen, wie bei Blutdissolution, bei Vergiftungen mit Arsenwasserstoff, Chloraten u. a., nach schweren Verbrennungen, nach Bluttransfusionen wie auch bei perio- globin discher, mit Fieber auftretender Hämoglobinurie im Harne vor. Bei der Hämoglobinurie kann im Harne auch ein reichliches, graubraunes, eiweissreiches Sediment vorkommen, welches Reste der Stromata der roten Blutkörperchen enthält. Bei Tieren kann man Hämoglobinurie durch eine Menge von Eingriffen hervorrufen, durch welche freies Hämoglobin in das Plasma übertritt.

Zur Erkennung des Blutes im Harne bedient man sich des Mikroskopes, des Spektroskopes, der Guajakprobe und der Hellerschen oder HELLER-TEICHMANN schen Probe.

Mikroskopische Untersuchung. Im sauren Harne können die Blutkörperchen lange ungelöst bleiben; in alkalischem werden sie dagegen leicht verändert und gelöst. In dem Sedimente findet man sie oft scheinbar ganz unverändert, in anderen Fällen dagegen gequollen und in anderen wiederum von unregelmässiger, gezackter und gekerbter oder stechapfelähnlicher Form. Bei Nierenblutungen findet man zuweilen in dem Sedimente zylinderförmige Gerinnsel, welche mit zahlreichen roten Blutkörperchen besetzte Abgüsse der Harnkanälchen darstellen. Diese Gebilde nennt man Blutzylinder.

Die spektroskopische Untersuchung ist selbstverständlich von sehr hohem Werte; und wenn es sich darum handelt, nicht nur Blutfarbstoff überhaupt spek nachzuweisen, sondern auch die Art des vorhandenen Farbstoffes zu ermitteln, so ist sie nicht zu entbehren. Bezüglich des optischen Verhaltens der verschiedenen Blutfarbstoffe wird auf das Kap. 6 verwiesen.

Die Guajakprobe. In einem Reagenzrohre mischt man gleiche Volumina Guajaktinktur und alten Terpentinöles, welches an der Luft unter dem Einflusse des Lichtes stark ozonhaltig, wie man früher sagte, oder, was richtiger ist, an einem organischen Peroxyde (Liebermann) reich geworden ist. Zu diesem Gemenge, welches keine Blaufärbung zeigen darf, setzt man dann den zu untersuchenden Harn. Bei Gegenwart von Blut oder Blutfarbstoff tritt nun an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten erst ein blaugrüner und dann ein schön blauer Ring auf. Beim Umschütteln wird das Gemenge mehr oder weniger schön blau. Normaler und auch eiweissreicher Harn gibt diese Reaktion nicht. Die Reaktion kommt nach Liebermann<sup>1</sup>) in der Weise zustande, dass der Blutfarbstoff als

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 104.

Katalysator auf das in dem Terpentinöle vorhandene, organische Peroxyd einwirkt, die Zersetzung desselben beschleunigt und den aktiven Sauerstoff auf die Guajakonsäure überträgt, welche dadurch zu Guajakblau (Guajakonsäureozonid) oxydiert wird. Bei Gegenwart von Eiter kann der Harn, auch wenn kein Blut zugegen ist, mit dem Reagenze eine blaue Farbe geben; in diesem Falle wird aber die Guajaktinktur allein, ohne Terpentinöl, von dem Harne blau gefärbt (VITALI)1). Dies gilt wenigstens für eine Tinktur, welche einige Zeit der Ein-Die Gusjak-wirkung der Luft und des Tageslichtes ausgesetzt gewesen ist. Die bläuende Wirkung des Eiters geht übrigens, zum Unterschied von derjenigen des Blutfarbstoffes, verloren, wenn man den Harn zum Sieden erhitzt. Einen in Zersetzung begriffenen, alkalischen Harn muss man vor Ausführung der Reaktion schwach ansäuern. Das Terpentinöl soll im Tageslichte, die Guajaktinktur dagegen in einer Flasche von dunklem Glase aufbewahrt werden. Die Brauchbarkeit der Reagenzien muss übrigens mit einer bluthaltigen Flüssigkeit kontrolliert werden. Diese Probe ist zwar bei positivem Erfolge nicht absolut entscheidend, weil auch andere Stoffe eine Blaufärbung erzeugen können; dagegen ist sie bei richtigem Arbeiten so ausserordentlich empfindlich, dass, wenn sie negativ ausfällt, weitere Untersuchung auf Blut überflüssig wird. Die Heller-Teichmannsche Probe. Erhitzt man einen bluthaltigen, neu-

tralen oder schwach sauren Harn zum Sieden, so erhält man stets einen aus Eiweiss und Hämatin bestehenden, missfarbigen Niederschlag. Setzt man nun der siedend heissen Probe Natronlauge zu, so klärt sich die Flüssigkeit, wird in dünnerer Schicht grün (von Hämatinalkali) und setzt einen neuen, roten, bei auffallendem Licht in Grün spielenden Niederschlag ab, welcher aus Erdphosphaten und Hämatin besteht. Diese Reaktion nennt man die Hellersche Blutprobe. Sammelt man nach einiger Zeit den Niederschlag auf einem kleinen Filtrum, so kann man ihn zu der Häminprobe verwenden (vergl. S. 213). Sollte Die Heller der Niederschlag neben grösseren Mengen Erdphosphaten nur wenig Blutfarb-Teichmann stoff enthalten, so wäscht man ihn mit verdünnter Essigsäure aus, von welcher die Erdphosphate gelöst werden, und verwendet das Ungelöste zur Darstellung der Teichmannschen Häminkristalle. Sollte umgekehrt die Menge der Phosphate sehr klein sein, so setzt man erst dem Harne ein wenig CaCle-Lösung zu, erhitzt zum Sieden und fügt gleichzeitig mit der Natronlauge etwas Natriumphosphatlösung hinzu. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Blutmengen macht man erst den Harn durch Ammoniakzusatz sehr schwach alkalisch, setzt Gerbsäure hinzu, säuert mit Essigsäure an und verwendet den Niederschlag zur Darstellung von Häminkristallen (STRUVE)2).

Adlersche

Als besonders empfindliche Reagenzien auf Blut empfehlen O. und R. ADLER<sup>3</sup>) Leukomalachitgrün oder Benzidin bei gleichzeitiger Gegenwart von Hydroperoxyd und Essigsäure. Über die Brauchbarkeit dieser Rengenzien bei Harnuntersuchungen liegt jedoch bisher keine grössere Erfahrung vor.

Hämatoporphyrin. Nachdem das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne bei verschiedenen Krankheiten von mehreren Forschern, wie NEUSSER STOKVIS, MAC MUNN, LE NOBEL, COPEMAN u. a.4) sehr wahrscheinlich gemach

- 1) Vergl. MALYS Jahresber. 18.
- 2) Zeitschr. f. anal. Chem. 11.
- 3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.
- 4) Ein sehr vollständiges Verzeichnis der Literatur über Hämatoporphyrin im Harne findet man bei L. ZOJA, Su qualche pigmento di alcune urine etc. In: Arch. Ital. di clin. med. 1893.

worden war, wurde das Vorkommen dieses Farbstoffes im Harne nach Sulfonalintoxikation von Salkowski ganz sicher dargetan. In reinem, kristallisiertem Zustande wurde er zuerst vom Verf. 1) aus den Harnen geisteskranker Frauen Hamatonach anhaltendem Gebrauche von Sulfonal isoliert. Nach GARROD und SAILLET?) kommen Spuren von Hämatoporphyrin (Saillets Urospektrin) regelmässig im Harne vor. Es findet sich auch im Harne bei verschiedenen Krankheiten wenn auch meistens in nur geringer Menge. Besonders reichlich hat man es im Harne nach andauerndem Gebrauche von Sulfonal gefunden.

Der hämatoporphyrinhaltige Harn ist bisweilen nur wenig gefärbt, während er in anderen Fällen, wie z. B. nach dem Gebrauche von Sulfonal, eine mehr oder weniger dunkelrote Farbe hat. Die Farbe rührt in diesen letztgenannten Fällen zum grössten Teil nicht von Hämatoporphyrin, sondern von anderen roten und rotbraunen, noch nicht genügend studierten Pigmenten her.

Zum Nachweis von kleinen Hämatoporphyrinmengen verfährt man am besten nach Garron. Man fällt den Harn mit NaOH-Lösung von 10 p. c. (20 ccm auf je 100 ccm Harn). Der farbstoffhaltige Phosphatniederschlag wird Nachweis. in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst (15-20 cem) und die Lösung mit dem Spektroskope untersucht. Behufs genauerer Untersuchung macht man alkalisch mit Ammoniak, setzt darauf Essigsäure bis zur Lösung des Phosphatniederschlages hinzu, schüttelt darauf mit Chloroform, welches den Farbstoff aufnimmt, und prüft wiederum mit dem Spektroskope.

Bei Gegenwart von grösseren Hämatoporphyrinmengen kann man erst

den Harn nach Salkowski mit alkalischer Chlorbaryumlösung (einem Gemische von gleichen Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und 10 prozentiger Chlorbarvumlösung) oder nach Verf. 3) mit Barvumazetatlösung fällen. Den gewaschenen Niederschlag, welcher das Hämatoporphyrin enthält, lässt man einige Zeit bei Zimmertemperatur mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Alkohol stehen und des lämatefiltriert dann. Das Filtrat zeigt das charakteristische Spektrum des Hämato-Porphyrina. porphyrins in saurer Lösung und gibt nach Übersättigen mit Ammoniak das Spektrum des alkalischen Hämatoporphyrins. Mischt man den alkoholischen Auszug mit Chloroform, fügt eine grössere Menge Wasser hinzu und schüttelt leise, so erhält man eine untere Chloroformschicht, die bisweilen sehr reines Hämatoporphyrin enthält, während die obenstehende alkoholisch-wässerige Schicht

Andere Methoden, die indessen keinen Vorzug vor derjenigen von GARROD haben, sind von RIVA und ZoJA sowie von SAILLET 1) angegeben worden.

die anderen Farbstoffe neben etwas Hämatoporphyrin enthält.

In einem Falle von Lepra fand BAUMSTARK b) im Harne zwei wohlcharakterisierte Farbstoffe, das "Urorubrohāmatin" und das "Urofuscohāmatin", welche, wie die Namen anzeigen, in naher Beziehung zu dem Blutfarbstoffe zu stehen seheinen. Das eisenhaltige Urorubrohāmatin, Casulya Na Fez Oza, zeigt in saurer Lösung einen Absorptionsstreifen vor D und einen Ururabrohämatin, D. In alkalischer Lösung zeigt es vier Streifen, hinter D, bei E, hinter F Uroribrond hinter G. Es ist weder in Wasser noch in Alkohol, Ather eder Chloroform Ioslich, hämatin. Mit Alkalien gibt es eine schone brounrote, nicht dichroitische Flüssigkeit. Das eisenfreie

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 8.

<sup>2)</sup> GARROD, Journ, of Physiol. 13 (gute Literaturnbersicht) und 17; SAILLET, Revue de mêdec, 16,

<sup>3)</sup> SALKOWSKI I. c.; HAMMARSTEN I. c.

<sup>4)</sup> RIVA B. ZOJA, MALYS Jahresber. 24; SAILLET L. C. Vergl. auch NEBELTHAU, Zeitsehr, f. physiol, Chem. 27.

<sup>5)</sup> PELCGERS Arch. 9.

Urofuscohümatin, Cos H100 NaO20. zeigt kein charakteristisches Spektrum; es löst sich in Alkalien mit brauner Farbe. Ob diese zwei Farbstoffe in irgend welcher Beziehung zu dem (unreinen) Hämatoporphyrin stehen, muss dahingestellt sein.

Melanin. Bei Gegenwart von melanotischen Geschwülsten werden bisweilen dunkle Farbstoffe mit dem Harne ausgeschieden. Aus solchem Harne hat K. MÖRNER zwei Farbstoffe isoliert, von denen der eine in warmer Essigsäure von 50-75 p. c. löslich, der andere dagegen unlöslich war. Der eine Farbstoff scheint Phymatorhusin gewesen zu sein (vgl. Kap. 16). Gewöhnlicher ist es vielleicht, dass der Harn kein fertiges Melanin, sondern ein Chromogen desselben, ein Melanogen, enthält. In solchen Fällen gibt der Harn die Eisklasche Reaktion, d. h, er wird von Oxydationsmitteln, wie konzentrierter Salpetersäure, Kaliumbichromat und Schwefelsäure sowie von freier Schwefelsäure, dunkel gefärbt. Melanin- oder melanogenhaltiger Harn färbt sich mit Eisenchloridlösung schwarz (v. JAKSCH) 1). Urorosein hat NENCKI 2) einen bei verschiedenen Krankheiten auftretenden Harnfarb-

stoff, welcher kein regelmässiger Bestandteil des normalen Harnes ist, genannt. Der Farbstoff ist im Harne nicht präformiert vorhanden, sondern kommt erst nach Zusatz von einer Mineralsäure zum Vorschein. Er ist leicht löslich in Wasser, verdünnten Mineralsäuren, Äthyl- und Amylalkohol. Namentlich von letzterem wird er beim Schütteln des sauren Harnes damit aufgenommen. Zum Unterschied von Indigorot diene folgendes. Alkalien entfärben sogleich eine Lösung von Urorosein, nicht aber eine Lösung von Indigorot. Das Urorosein wird aus amylalkoholischer Lösung beim Schütteln mit verdünntem Alkali aufgenommen, das Indigoret dagegen nicht. Schüttelt man den angesäuerten Harn mit Chloroform, so wird das Indigorot, nicht aber das Urorosein, davon aufgenommen. Das Urorosein wird im Lichte bald zerstört und es zeigt einen scharf begrenzten Absorptionsstreifen zwischen D und E. Der in einem skatoxylreichen Harn nach Salzsäurezusatz auftretende rote Farbstoff soll zum Unterschied von dem Urorosein unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in Äther und Chloroform sein. Die Angaben über die Eigenschaften des Skatolrots sind indessen etwas schwankend, und wie in dem Vorigen (S. 595) angegeben wurde sprechen mehrere neuere Untersuchungen dafür, dass Skatolrot und Urorosein wenn nicht identische, jedenfalls nahe verwandte Farbstoffe sind.

Eiter kommt im Harne bei verschiedenen entzündlichen Affektionen, besonders aber beim Katarrh der Harnblase und bei Entzündungen des Nierenbeckens oder der Harnröhre vor.

Der Nachweis des Eiters geschieht am einfachsten mit dem Mikroskope. Im alkalischen Harne werden jedoch die Eiterzellen ziemlich leicht zerstört, Zum Nachweis des Eiters bedient man sich auch der Donnéschen Eiterprobe. welche auf folgende Weise ausgeführt wird. Man giesst den Harn möglichst vollständig von dem Sedimente ab, legt in letzteres ein Stückehen Ätzkali ein und rührt um. Wenn die Eiterkörperchen nicht sehon vorher wesentlich verändert worden sind, verwandelt sich das Sediment dabei in eine stark schleimige, zähe Masse.

Im alkalischen Harne quellen die Eiterkörperchen stark, lösen sich auf oder werden jedenfalls so verändert, dass sie nicht mit dem Mikroskope zu erkennen sind. Der Harn ist in diesen Fällen mehr oder weniger schleimig, ies Fiters, fadenziehend und er wird von Essigsäure grobflockig gefällt, so dass eine Verwechselung mit Muzin möglich wird. Die nähere Untersuchung des mit Essigsäure erhaltenen Niederschlages und besonders das Auftreten, resp. Nichtauftreten einer reduzierenden Substanz nach dem Sieden desselben mit einer Mineralsäure geben Aufschluss über die Natur der fällbaren Substanz. Eiterhaltiger Harn ist stets eiweisshaltig.

Gallensäuren. Die Angaben über das Vorkommen von Gallensäuren im Harne unter physiologischen Verhältnissen sind streitig. Nach Dragendorff und Hönn sollen Spuren von solchen im normalen Harne vorkommen; nach MACKAY und UDRANSZKY und K. MÖRNER 3) dagegen nicht. Pathologisch kommen sie im Harne bei hepatogenem Ikterus, obwohl nicht immer, vor.

- 1) K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol, Chem. 11; v. JAKSCH, ebenda 18.
- 2) NENCKI u. SIEBER, Journ, f. prakt, Chem. (N. F.) 26.
- 3) Zit. nach NEUBAUER-HUPPERT, 10. Aufl., S. 229.

Jroresein.

elanin im Harne.

Eiter im Harne.

lie Donnéche Eiterprobe.

Nachweis

Gallensäuren.

Nachweis der Gallensäuren im Harne. Die entscheidende Reaktion ist immer die Pettenkofersche Probe; da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Farbenreaktion geben, muss man wenn nötig auch die spektroskopische Unter-Nachweis suchung zu Hilfe nehmen. Den Harn direkt auf die Gegenwart von Gallen der Gallensäuren zu prüfen, gelingt zwar leicht nach absiehtlichem Zusatz von selbst Spuren von Galle zum normalen Harne. In gefärbtem ikterischem Harne ist dagegen ein solcher direkter Nachweis eine sehr missliche Aufgabe, und man muss deshalb auch immer die Gallensäuren aus dem Harne zu isolieren versuchen. Dies kann nach der folgenden, hier nur unwesentlich geänderten Methode von Hoppe-Seyler geschehen.

Die Methode Hoppe-Seylers. Man konzentriert den Harn stark und extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol. Das Filtrat wird durch Verdunsten von dem Alkohol befreit und darauf mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den ausgewaschenen Niederschlag behandelt man mit siedendem Alkohol, filtriert heiss, setzt dem Filtrate einige Tropfen Sodalösung zu und verdunstet zur Trockne. Den trockenen Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuss hinzu. Mit dem aus gallensauren Alkalien bestehenden, amorphen oder nach längerer Zeit kristallinischen Niederschlage stellt man zuletzt die PETTENKOFERsche Probe an.

Für klinische Zwecke hat man auch die Reaktion von HAYCRAFT empfohlen, welche Haycrafts darin besteht, dass man Schwefelblumen auf den Harn streut. Im ikterischen Harne sinkt das Pulver rasch zum Boden, während es in normalem Harne an der Oberfläche bleibt. Über den Wert dieser Probe ist man jedoch nicht einig.

Gallenfarbstoffe kommen im Harne bei den verschiedenen Formen von Ikterus vor. Ein gallenfarbstoffhaltiger Harn ist stets abnorm gefärbt, gelb, gelbbraun, gesättigt braun, rotbraun, grünlich gelb, grünlich braun oder fast rein grün. Beim Schütteln schäumt er und die Blasen sind deutlich gelb oder gelblich grün gefärbt. In der Regel ist der ikterische Harn etwas trübe, und das Sediment ist häufig, besonders wenn es Epithelzellen enthält, von Gallenfarbstoffen ziemlich stark gefärbt. Über das Vorkommen von Urobilin im ikterischen Harne vergl, oben S. 603.

Gallen-

Nachweis der Gallenfarbstoffe im Harne. Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe sind mehrere Proben vorgeschlagen worden. Gewöhnlich kommt man jedoch mit einer der folgenden drei Proben zum Ziele.

Die Gmellinsche Probe kann mit dem Harne direkt angestellt werden; besser ist es jedoch, die Rosenbachsche Modifikation derselben anzuwenden. Man filtriert den Harn durch ein sehr kleines Filtrum, welches von den zurückgehaltenen Epithelzellen und dergl. dabei stark gefärbt wird. Nach dem vollständigen Abtropfen aller Flüssigkeit betupft man die Innenseite des Filtrums mit einem Tropfen Salpetersäure, welche nur sehr wenig salpetrige Säure enthalt. Es entsteht dabei ein blassgelber Fleck, welcher von farbigen Ringen Rogenharbumgeben wird, welche von innen nach aussen gelbrot, violett, blau und grün erscheinen. Diese Modifikation ist sehr empfindlich und eine Verwechselung mit Indikan oder anderen Farbstoffen ist kaum möglich. Mehrere andere Modifikationen der GMELINschen Probe in dem Harne direkt, wie mit konzentrierter Schwefelsäure und Nitrat u. a., sind zwar vergeschlagen worden, sind aber weder einfacher noch zuverlässiger als die Rosenbachsche Modifikation.

Die Huppertsche Reaktion. In einem dunkelgefärbten oder indikanreichen Harne kommt man nicht immer zu guten Resultaten mit der GMELINschen Probe. In selchen Fällen, wie auch wenn der Harn gleichzeitig BlutDie Huppertshe Probe.

farbstoff enthält, setzt man dem Harne Kalkwasser oder erst etwas Chlorkalziumlösung und dann eine Lösung von Soda oder Ammoniumkarbonat zu. Den Niederschlag, welcher die Gallenfarbstoffe enthält, filtriert man ab, wäscht aus, löst in Alkohol, welcher in 100 ccm 5 ccm konzentrierte Salzsäure enthält (J. Munk), und erhitzt zum Sieden, wobei die Lösung grün oder blaugrün wird. Empfindlichkeit dieselbe wie bei der folgenden Reaktion. Nach Nakayama 1) ist die Empfindlichkeit bei Anwendung von einem eisenchloridhaltigen Säurealkoholgemenge noch grösser.

Die Reaktion von Hammarsten. Für gewöhnliche Fälle ist es genügend, zu etwa 2—3 ccm des Reagenzes (vergl. S. 323) einige Tropfen des Harnes zu giessen, wobei das Gemenge fast sogleich nach dem Umschütteln eine schön grüne oder blaugrüne, tagelang bleibende Farbe annimmt. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen von Gallenfarbstoff, besonders bei gleichzeitiger Gegenwart von Blutfarbstoff oder anderen Farbstoffen, giesst man etwa 10 ccm des sauer oder fast neutral (nicht alkalisch) reagierenden Harnes in das Rohr einer kleinen Handzentrifuge hinein, setzt BaCl<sub>2</sub>-Lösung hinzu und zentrifugiert etwa eine Minute. Die Flüssigkeit giesst man von dem Bodensatze ab, rührt den letzteren in etwa 1 ccm des Reagenzes auf und zentrifugiert von neuem. Man erhält eine schön grüne Lösung, die durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges durch Blau in Violett, Rot und Rotgelb übergeführt werden kann. Die grüne Farbe erhält man noch bei Gegenwart von 1 Teil Gallenfarbstoff in 500000—1000000 Teilen Harn. Bei Gegenwart von reichlichen Mengen anderer Farbstoffe ist Chlorkalzium besser als Chlorbaryum.

Reaktion von Hammarsten.

> BOUMA 2) hat statt des obigen Säuregemenges einen eisenchlorid- und salzsäurehaltigen Alkohol empfohlen. Er hat auch eine Methode zur kolorimetrischen, quantitativen Bilirubinbestimmung im Harne mittelst desselben Reagenzes ausgearbeitet.

Reaktion von Jolles. Die angeblich sehr empfindliche ältere Reaktion von Jolles, die leider oft wegen der starken Schaumbildung, besonders bei Gegenwart von Eiweiss und Blutfarbstoff, schwer ausführbar war, hat Jolles nunmehr derart verändert (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78), dass er den mit Chloroform und Chlorbaryum versetzten Harn zentrifugiert, den Chloroform-Baryumrückstand in Alkohol aufschlemmt und mit einer salzsäurehaltigen Lösung von Jod und Quecksilberchlorid in Alkohol versetzt. Die Farbe wird grün oder blaugrün. Die Probe scheint gut zu sein.

Die Reaktion von Stokvis ist besonders wertvoll als Kontrolleprobe in solchen Fällen, in welchen neben nur wenig Gallenfarbstoff grössere Mengen von anderen Farbstoffen in dem Harne enthalten sind. Man führt die Probe auf folgende Weise aus. 20—30 ccm Harn versetzt man mit 5—10 ccm einer Lösung von Zinkazetat (1:5). Den Niederschlag wäscht man auf einem kleinen Filtrum mit Wasser aus und löst ihn dann auf dem Filtrum in wenig Ammoniak Das neue Filtrat zeigt direkt oder nachdem es einige Zeit, bis es eigentümlich braun-grün geworden ist, an der Luft gestanden hat, die Absorptionsstreifen des Bilizyanins (vergl. S. 323). Die Reaktion ist jedoch leider nicht hinreichend empfindlich.

von Stokvis.

> Es sind viele andere Reaktionen auf Gallenfarbstoff im Harne vorgeschlagen worden; da aber die oben besprochenen völlig hinreichend sind, dürfte es genügend sein, einige der anderen Reaktionen hier nur beiläufig zu erwähnen.

<sup>1)</sup> MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; NAKAYAMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

<sup>2)</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1902 und 1904.

Die SMITHsche Reaktion. Man überschüttet den Harn vorsichtig mit Jodtinktur. wobei an der Berührungsstelle ein schön grüner Ring auftritt. Man kann auch Jodtinktur unter Umschütteln zusetzen, bis der Harn eine schön grüne Farbe annimmt.

Die EHRLICHsche Probe. Man mischt zuerst den Harn mit dem gleichen Volumen verdünnter Essigsäure und setzt dann tropfenweise eine Lösung von Sulfodiazobenzol hinzu. Das saure Harngemenge wird bei Gegenwart von Bilirubin von dem Reagenze dunkelrot gefärbt und diese Farbe geht nach Zusatz von Eisessig in blauviolett über. Die Sulfodiazobenzollösung bereitet man aus 1 g Sulfanilsäure, 15 ccm Chlorwasserstoffsäure und 0,1 g Natrium- farbetoffnitrit, welche Lösung mit Wasser zum Liter verdünnt wird. Diese Probe gelingt nicht gut reaktionen und sicher bei direkter Anwendung, wenn der Harn reich an anderen Farbstoffen ist.

Andere Gallen-

Medikamentöse Farbstoffe, von Santonin, Rheum, Senna u. a. herrührend, können dem Harne eine abnorme Färbung erteilen, welche zur Verwechselung mit Gallen-kamentöse farbstoffen oder, in alkalischem Harne, vielleicht mit Blutfarbstoff Veranlassung geben könnte. Farbstoffe. Setzt man einem solchen Harne Salzsäure zu, so wird er gelb oder blassgelb, während er umgekehrt nach Zusatz von überschüssigem Alkali mehr oder weniger schön rot wird.

## Zucker im Harne.

Das Vorkommen von Spuren von Traubenzucker im normalen Harne ist, wie oben S. 607 erwähnt wurde, nunmehr ganz unzweifelhaft bewiesen. Tritt Zucker dagegen mehr anhaltend und besonders in grösserer Menge im Harne auf, so muss er als ein abnormer Bestandteil angesehen werden. In einigen Zucker im der vorigen Kapitel sind auch mehrere der wichtigsten Umstände, welche bei Menschen und Tieren Glykosurie erzeugen, besprochen worden, und bezüglich des Auftretens von Zucker im Harne kann im wesentlichen auf das dort (Kap. 8 und 9) Gesagte hingewiesen werden.

Beim Menschen ist das Auftreten von Glukose im Harne bei zahlreichen verschiedenartigen pathologischen Zuständen, wie Läsionen des Gehirnes und besonders des verlängerten Markes, Zirkulationsanomalien im Unterleibe, Herzund Lungenkrankheiten, Lebererkrankungen, Cholera und vielen anderen Krankheitszuständen beobachtet worden. Ein anhaltendes Auftreten von Zucker im Harne des Menschen, bisweilen in sehr bedeutender Menge, kommt bei der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) vor. In dieser Krankheit kann bis zu einem Kilogramm Traubenzucker und sogar darüber pro 24 Stunden mit dem Der Harn Harne ausgeschieden werden. Im Anfange der Krankheit, wenn der Gehalt an bei Diat etes Zucker noch sehr klein ist, bietet der Harn oft sonst nichts Abweichendes dar. In den ausgebildeten, mehr typischen Fällen ist die Harnmenge dagegen bedeutend, bis zu 3-6-10 Liter pro 24 Stunden, vermehrt. Der prozentische Gehalt des Harnes an physiologischen Bestandteilen ist in der Regel sehr niedrig, während die absolute Tagesmenge derselben vermehrt sein kann. ist blass, aber von hohem spez. Gewicht, 1,030-1,040 oder sogar darüber. Das hohe spez. Gewicht rührt von dem Zuckergehalte her, welcher in verschiedenen Fällen zwar sehr verschieden ist, aber sogar 10 p. c. betragen kann. Der Harn ist also in den typischen Fällen der Zuckerharnruhr dadurch charakterisiert, dass er in sehr reichlicher Menge abgesondert wird, von blasser Farbe und hohem spez. Gewicht ist und Zucker enthält.

١

Radinzierende Stoffe.

Dass der Harn nach der Einnahme von gewissen Arzneimitteln oder Giften reduzierende Stoffe, wie gepaarte Glukuronsauren, enthalt, welche zu einer Verwechselung mit Zucker Veranlassung geben können, ist in dem Vorigen erwähnt worden.

Die Eigenschaften und Reaktionen der Glukose sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, und es bleibt also hier nur übrig, den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers im Harne zu besprechen.

Der Nachweis des Zuckers im Harne ist gewöhnlich, bei Gegenwart von nicht sehr wenig Zucker, eine sehr einfache Aufgabe. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen kann dagegen der Nachweis des Zuckers bisweilen recht umständlich und schwierig sein. Aus einem eiweisshaltigen Harne muss immer das Eiweiss durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, bevor man auf Zucker prüft.

Diejenigen Zuckerproben, welche bei Harnuntersuchungen am hänfigsten verwendet werden oder besonders empfohlen worden sind, dürften die folgen-

Die Trommersche Probe. In einem typischen, diabetischen Harne oder überhaupt in einem zuckerreichen Harne gelingt diese Probe leicht und sie kann in der oben (S. 116) angegebenen Weise ausgeführt werden. In einem an Zucker armen Harne, besonders wenn dieser gleichzeitig einen normalen oder etwas vermehrten Gehalt an physiologischen Harnbestandteilen hat, kann diese Probe dagegen zu groben Fehlern Veranlassung geben und für den Arzt oder den weniger Geübten dürfte sie deshalb für solche Fälle nicht zu empfehlen sein. Jeder normale Harn enthält nämlich reduzierende Substanzen (Harn-aure, Kreatinin u. a.), und es findet deshalb auch in jedem Harne bei Anwendung dieser Probe eine Reduktion statt. Es kommt allerdings gewöhnlich nicht zu einer Ausscheidung von Kupferoxydul; wenn man aber das Verhältnis zwischen Kupfersulfat und Alkali variiert und die Probe kocht, so kann man nicht selten in einem normalen Harne eine wirkliche Ausscheidung von Oxydul oder eine, von fein verteiltem Oxydulhydrat eigentümlich gelbrot gefärbte, missfarbene Flüssigkeit erhalten. Dies findet besonders bei Zusatz von viel Alkali und zu viel Kupfersulfat statt, und bei unvorsichtigem Arbeiten kann deshalb der weniger Geübte bisweilen in einem normalen Harne ein scheinbar positives Resultat erhalten. Andererseits enthält jeder Harn Stoffe, nämlich das Kreatinin und daans dem Harnstoffe entstandene Ammoniak, welche bei Gegenwart von nur wenig Zucker das Kupferoxydul in Lösung halten können, und aus diesem Grunde kann auch der weniger Geübte in anderen Fällen leicht eine kleine Zuckermenge im Harne überschen.

Die Trummersche Probe.

Die Trommersche Probe kann zwar durch eine von Worm-Müller angegebene Modifikation auch bei Gegenwart von sehr kleinen Zuckermengen mehr brauchbar und zuverlässig werden. Da aber diese Modifikation, wenn man bei Worm-ihrer Anwendung kleine Zuckermengen, besonders in hochgestellten Harnen, nicht übersehen soll, sehr umständlich und zeitraubend ist, und da sie trotzdem nicht selten zweideutige Resultate gibt, kann sie dem Arzte nicht empfohlen

Die Almensche Wismulprobe, welche allgemein weniger richtig die Nylandersche Probe genannt wird, führt man mit der oben S. 116 angegebenen alkalischen Wismutlösung aus. Zu jeder Probe nimmt man 10 eem Harn, setzt 1 eem Wismutlösung zu und kocht 2 bis 3 oder böchstens 5 Minuten. Bei Gegenwart von nicht sehr kleinen Zuckermengen wird der Harn dabei erst dunkler gelb oder gelbbraun. Dann wird er immer dunkler, trübt sich, wird schwarzbraun oder fast schwarz und undurchsichtig. Nach kürzerer oder längerer Die Zeit setzt er einen schwarzen Bodensatz ab, die obenstehende Flüssigkeit klärt sche mut sich allmählich, bleibt aber gelb oder gelbbraun gefärbt. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker wird die Harnprobe nicht schwarz oder schwarzbraun, sondern nur dunkler gefärbt, und bisweilen sieht man erst nach längerer Zeit am oberen Rande des Phosphatniederschlages einen dunklen oder schwarzen, feinen Saum (von Wismut?). Bei Gegenwart von viel Zucker kann man ohne Schaden eine grössere Menge des Reagenzes zusetzen. In einem zuckerarmen Harne muss dagegen von der obigen Reagenzlösung auf je 10 ccm Harn nur 1 ccm zugesetzt werden.

Kleine Eiweissmengen können das Auftreten der Reaktion verzögern und die Empfindlichkeit der Probe herabsetzen. Grössere Eiweissmengen können durch die Entstehung von Schwefelwismut eine Täuschung veranlassen, und das Eiweiss, wenn solches vorhanden ist, muss also immer vorerst entfernt werden. Die Angabe von BECHHOLD, dass Quecksilberverbindungen im Harne die Probe stören sollen, hat Zeidlitz<sup>1</sup>) bei richtiger Ausführung der Probe nicht bestätigen Diejenigen Fehlerquellen, welche bei der Trommerschen Probe durch die Gegenwart von Harnsäure und Kreatinin bedingt werden, fallen bei Anwendung dieser Probe weg. Die Wismutprobe ist ausserdem leichter auszuführen und ist aus diesen Gründen dem Arzte zu empfehlen.

Das lästige Stossen und Herausschleudern von Flüssigkeit vermeidet man leicht, wenn man, sobald die Probe ins Sieden gekommen ist, das Kochen oberhalb einer sehr kleinen Flamme fortsetzt und das schief gehaltene, nicht zu enge Reagenzglas leise schüttelt. Das von Aus einigen Seiten empfohlene Erhitzen im Wasserbade längere Zeit, 15 Minuten oder mehr, ist entschieden zu verwerfen, weil die Empfindlichkeit der Probe dadurch so sehr gesteigert wird, dass sie schon einen physiologischen Zuckergehalt von 0,02 p. c. angibt.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker nicht kleiner als 0,1 p. c. ist, erhält man regelmässig eine unzweideutige Reaktion, wenn man die Probe erst 2-3 Minuten kocht und dann 5 Minuten ruhig stehen lässt. Die Phosphatfällung ist dann schwarz oder fast schwarz. Zum Nachweis von kleineren Zuckermengen, bis zu 0,05 p. c., muss man in der Regel etwas länger, gegen 5 Minuten, kochen.

Der Wert dieser Probe liegt darin, dass man mit ihr kleine Zuckermengen, bis zu 0,1 p.c. oder etwas darunter, in der Regel nicht übersieht. Dagegen hat sie mit der Trommerschen Probe gemeinsam, dass sie eine Reduktionsprobe ist und dass sie folglich ausser dem Zucker auch gewisse andere reduzierende Stoffe anzeigen kann. Solche Stoffe sind gewisse gepaarte Glukuronsäuren, welche im Nach dem Gebrauche von vielen Arzneimitteln, Harne erscheinen können. wie Rheum, Senna, Antipyrin, Salol, Terpentinöl u. a., hat man ebenfalls Die mit der Wismutprobe positive Ausschläge erhalten. Hieraus folgt, dass man, Bew besonders wenn die Reduktion nicht sehr stark ist, mit dieser Probe allein nie der sich begnügen darf. Wenn die Probe negativ ausfällt, kann man zwar den Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachten, bei positivem Ausfalle der Reaktion muss man dagegen ausser ihr noch einige andere Proben ausführen. Unter diesen sind besonders die Gärungsprobe und die Polarisationsprobe von Wichtigkeit.

<sup>1)</sup> BECHHOLD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; ZEIDLITZ, noch nicht veröffentlichte Untersuchung.

Verhalten Harne.

11200 Garungs-

girolie

In welchem Grade der Gebrauch von medikamentösen Stoffen auf die Brauchbarkest der WORM-MULLEnschen Probe einwirkt, ist nur wenig untersucht worden. Dass auch normale Harne bisweilen die Wismutprobe geben, ist eine wiederholt gemachte Etfahrung; dese Harne wirken indessen nach der Erfahrung des Verfassers und einiger anderen Beschreiter in der Regel auch auf die WORM-MULLERsche Probe bei richtiger Ausführung derselben. Dass es in vielen solchen Fallen meistens nun einen etwas vermehrten, physiologischen Zuckergehalt des Harnes sich gehandelt hat, ist nicht zu bezweifeln. Fortgesetzte Untersuchungen hierüber sind jedoch wünschenswert.

Die Gürungsprobe. Bei Anwendung dieser Probe kann man auf verschiedene Weise verfahren, je nachdem die Wismutprobe einen schwachen oder starken Ausschlag gegeben hat. War die Reduktion ziemlich sturk, so kann man den Harn mit Hefe versetzen und aus der entwickelten Kohlensäure auf die Anwesenheit von Zucker schliessen. In diesem Falle versetzt man den sauren, widrigenfalls mit ein wenig Schwefelsäure oder Salzsäure schwach angesauerten Harn mit Presshefe oder mit Hefe, welche vorher durch Dekantation mit Wasser gewaschen worden ist, und führt dann den mit Hefe versetzten Harn in eine Schröttersche Gaseprouvette oder in einen Lohnsteinschen Saccharimeter (vergl. unten) über. In dem Masse wie die Gärung fortschreitet, sammelt sich Kohlensäure oben in der Röhre an, während eine entsprechende Menge Flüssigkeit verdrängt wird. Der Kontrolle halber muss man jedoch in diesem Falle zwei andere, ganz ähnliche Proben anordnen, die eine mit normalem Harn und Hefe, um die Grösse der dabei regelmässig stattfindenden Gasentwickelung kennen zu lernen, und die andere mit Zuckerlösung und Hefe, um die Wirk-

samkeit der Hefe zu konstatieren.

Hat man dagegen mit der Wismutprobe nur eine schwache Reduktion erhalten, so kann man aus dem Ausbleiben einer Kohlensäureentwickelung, bezw. aus dem Auftreten einer sehr unbedeutenden Gasentwickelung, keine ganz sicheren Schlüsse ziehen. Der Harn absorbiert nämlich bedeutende Mengen Kohlensäure, und bei Gegenwart von nur geringfügigen Mengen Zucker kann deshalb auch die Gärungsprobe in der oben angegebenen Form, wenigstens für den weniger Geübten, etwas unsicher ausfallen. Man kann für solche Fälle auf folgende Weise verfahren. Man versetzt den sauren, bezw. mit ein wenig Schwefelsaure angesäuerten Harn mit Hefe, deren Wirksamkeit man durch eine besondere Probe mit Zuckerlösung kontrolliert, und lässt ihn dann bei etwa 30°C 24-30 Stunden stehen. Nach dieser Zeit prüft man wiederum mit der Wismutprobe, und falls die Reaktion nun negativ ausfällt, ist die Gegenwart von Zucker anzunehmen. Fällt die Reaktion dagegen fortwährend positiv aus, so ist damit wenn die Hefe kräftig wirkend war - die Gegenwart von anderen, reduzierenden, gärungsunfähigen Stoffen bewiesen.

Ghrungs. probe

> Bei Anstellung der Gärungsprobe hat man immer darauf zu achten, dass der Harn sowohl vor wie nach der Gärung sauer reagiert. Ist die Reaktion während der Gärung alkalisch geworden (alkalische Gärung), so ist der Versuch als misslungen zu verwerfen. Die Gefässe soll man also genau reinigen und vor der Verwendung stark erhitzen. Der Sicherheit halber kann man auch den

Harn vor der Gärung aufkochen 1).

Wenn man über ein vorzügliches Polariskop verfügt, darf man nie unterlassen, das Resultat der Gärung durch Bestimmung der Rotation vor und nach der Gärung zu kontrollieren. Auch die Phenylhydrazinprobe leistet in vielen, sonst zweifelhaften Fällen gute Dienste bei der Prüfung des Harnes auf Zucker.

<sup>1)</sup> Über die Ausführung der Gärungsprobe und einige Fehlerquellen bei derselben vergl? man übrigens Salkowski, Berlin, klin, Wochenschr, 1905 (Ewald-Festnummer) und Pflügen in seinem Arch. Bd. 105.

Die Phenylhydrazinprobe. Nach v. Jaksch führt man diese Probe in folgender Weise aus. In einer Eprouvette, die 6-8 ccm Harn enthält, werden zwei Messerspitzen voll salzsauren Phenylhydrazins und drei Messerspitzen voll essigsauren Natriums gebracht und, wenn sich die zugesetzten Salze beim Erwärmen nicht gelöst hatten, noch etwas Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird in der Eprouvette in kochendes Wasser gesetzt und im kochenden Wasserbade erwärmt. Dann wird die Eprouvette in ein mit kaltem Wasser gefülltes Becherglas gebracht. Bei Gegenwart von nicht zu wenig Zucker erhält man einen gelben, kristallinischen Niederschlag. Erscheint der Niederschlag amorph, so findet man bei mikroskopischer Untersuchung teils einzelne, teils in Drusen angeordnete gelbe Nadeln. Handelt es sich um sehr geringe Mengen Zucker, so bringt man die Probe in ein Spitzglas und untersucht das Sediment. Man findet dann in diesem wenigstens einzelne Phenylglukosazonkristalle, während das Vor-Die Phenylkommen von kleineren und grösseren gelben Plättchen oder stark lichtbrechen-hydrazio den, braunen Kügelchen für Zucker nicht beweisend ist. Diese Reaktion ist in den meisten Fällen sehr verlässlich, und man soll mit ihr noch einen Zuckergehalt von 0,03 p. c. nachweisen können (Rosenfeld, Geyer)1). In zweifelhaften Fällen ist es indessen notwendig, die Natur des Niederschlages näher zu untersuchen. Zu dem Ende löst man eine grössere Menge davon in heissem Alkohol, filtriert, setzt dem Filtrate Wasser zu und kocht den Alkohol weg. Noch besser ist es nach Neuberg, den Niederschlag in etwas Pyridin zu lösen und durch Zusatz eines weniger guten Lösungsmittels, wie Benzol, Ligroin oder Äther, in Kristallen wieder auszufällen. Erhält man nun die gelben Kristallnadeln von dem Schmelzpunkte 204-205° C, so ist die Probe für die Gegenwart von Glukose entscheidend. Man darf jedoch nicht übersehen, dass der Fruchtzucker dasselbe Osazon wie der Traubenzucker gibt und dass also eine weitere Untersuchung in gewissen Fällen notwendig werden kann.

Einfach, praktisch und zugleich von hinreichender Empfindlichkeit soll die folgende Modifikation der Phenylhydrazinprobe nach A. NEUMANN<sup>9</sup>) sein. 5 ccm Harn versetzt man mit 2 ccm einer mit Natriumazetat gesättigten Essig-säure von 30 p. c., fügt 2 Tropfen reines Phenylhydrazin hinzu und kocht in Modifikation dem Reagenzglase auf 3 ccm ein. Nach raschem Abkühlen erwärmt man noch Neumann. einmal und lässt nun langsam erkalten. Nach 5-10 Minuten erhält man schön ausgebildete Kristalle, selbst bei Gegenwart von nur 0,02 p. c. Zucker. Nach der Erfahrung des Verfs. gibt indessen diese Modifikation selbst bei Gegenwart von 0,1 p. c. Zucker in hochgestellten Harnen nicht immer eine sichere

Reaktion.

Über den Wert der Phenylhydrazinprobe ist übrigens ziemlich viel gestritten worden, und man hat gegen dieselbe namentlich die Einwendung gemacht, dass auch die Glukuron-äuren ähnliche Niederschläge geben könnten. Nach Hirschil ist eine Verwechselung mit Glukuronsäure nicht zu befürchten, wenn man nicht zu kurze Zeit (eine Stunde) im Wasserbade erwärmt. Kistermann findet indessen diese Vorschrift ungenügend und nach Roos gibt die Phenylhydrazinprobe im Menschenharn immer ein positives Resultat, was mit der Erfahrung von E. Holmgren ) und Verf. gut übereinstimmt. Beweisend für einen nicht

1) ROSENFELD, Dentsch. med. Wochenschr. 1888; GEYER, zit. nach Roos, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15.

<sup>2)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., vergl. auch MARGULIES, Berlin. klin.

<sup>8)</sup> HIRSCHI, Zeitschr. I. physiol, Chem. 14; KISTERMANN, Deutsch. Arch. I. klin. Med. 50; Roos I, c.; HOLMGREN, MALYS Jahresber, 27.

physiologischen Zuckergehalt ist die Probe nur, wenn aus nur wenigen com (etwa 5 ccm) Harn eine ziemlich reichliche Kristallisation erhalten wird. Eine

zu grosse Verschärfung der Empfindlichkeit ist nicht zu empfehlen.

Die Probe von Runner führt man in folgender Weise aus. Der Harn wird mit konzentrierter Bleizuckerlösung im Überschuss gefällt und das Filtrat vorsichtig mit nur soviel Ammoniak versetzt, dass ein flockiger Niederschlag entsteht. Darauf erhitzt man zum Sieden, wobei der Niederschlag bei Gegenwart von Zucker fleischfarben oder rosa wird.

Die Polarisationsprobe ist von hohem Werte, namentlich weil sie in vielen Fällen rasch den Unterschied zwischen Traubenzucker und anderen reduzierenden, bisweilen, wie die gepaarten Glukuronsäuren, linksdrehenden Substanzen gestattet. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker hängt jedoch der Wert dieser Untersuchungsmethode wesentlich von der Empfindlichkeit des Instrumentes und der Übung des Beobachters ab. Da ein Harn, welcher die Rotation Null zeigt oder sogar schwach linksdrehend ist, 0,2 p. c. Glukose oder sogar noch mehr enthalten kann, muss diese Probe, wenn es um den Nachweis von sehr kleinen Zuckermengen sich handelt, mit der Gärungsprobe kombiniert werden. Nur wenn man über ein vorzügliches Instrument verfügt, kann man in solchen Fällen den Zucker nachweisen. Für den Arzt ist also diese Methode in vielen Fällen nicht recht brauchbar.

Will man kleine Mengen Zucker aus dem Harne isolieren, so fällt man den Harn erst mit Bleizucker, filtriert, fällt das Filtrat mit ammoniakalischem Bleiessig, wäscht diesen Niederschlag mit Wasser, zersetzt ihn in Wasser mit Schwefelwasserstoff, konzentriert das Filtrat, versetzt es mit starkem Alkohol, bis zu 80 Vol. p. c., filtriert wenn nötig und fügt eine alkoholische Lösung von Ätzkali hinzu. Den aus Zuckerkali bestehenden Niederschlag löst man in wenig Wasser, fällt das Kali durch Zusatz von überschüssiger Weinsäure, neutralisiert das Filtrat mit kohlensaurem Kalk in der Kälte und filtriert. Das Filtrat kann zur Prüfung mit dem Polariskope, sowie zu der Gärungs-, der Wismut- und der Phenylhydrazinorobe benutzt werden. Nach demselben Prinzipe kann man den Traubenzucker in tierischen Flüssigkeiten überhaupt oder Geweben nachweisen, wobei jedoch vorhandenes Eiweiss erst durch Kongulation oder Alkoholzusatz abgeschieden werden muss.

Behufs Isolierung des Zuckers und der Kohlehydrate des Harnes überhaupt kann man die Benzoesäureester derselben nach Baumann darstellen. Man macht den Harn mit Natronlauge alkalisch, um die Erdphosphate auszufällen, versetzt das Filtrat auf je 100 ccm mit 10 ccm Benzoylchlorid und 120 ccm Natronlauge von 10 p. c. (Reinbold) und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Nach hinreichend langem Stehen sammelt man die Ester, zerreibt sie fem, verseift sie mit einer alkoholischen Natrium-äthylatlösung in der Kälte nach der Vorschrift von Baisch ) und verfährt zur Trennung der verschiedenen Kohlehydrate nach den von ihm gegebenen

Angaben.

Für den Arzt, welcher selbstverständlich besonders einfache und rasch auszuführende Proben wünscht, dürfte zum Nachweis von Zucker im Harne in erster Linie die Wismutprobe zu empfehlen sein. Wenn diese Probe negativ ausfällt, kann der Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachtet werden. Bei positivem Ausfall muss die Gegenwart von Zucker durch andere Proben, besonders durch die Gärungsprobe, kontrolliert werden.

1) PELUGERS Arch. 91.

Polarisationsprobe

laulierung kleiner Zuckermengen

Benzoy-

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

Andere Zuckerproben, wie z. B. die Reaktion mit Orthonitrophenylpropiolsäure, Pikrinsäure, Diazobenzolsulfonsäure, sind entbehrlich. Die Reaktion mit α-Naphthol, welche eine Reaktion auf Kohlehydrate im allgemeinen, auf Glukuronsäure und Muzin ist, dürfte kanm für den Arzt zu empfehlen sein. Jeder normale Harn gibt diese Probe und erst wenn nuch a Naphtholder mit Wasser stark verdünnte Harn die Reaktion gibt, darf man die Gegenwart von grösseren Kohlehydratmengen annehmen. In diesen Fällen kommt man aber mit anderen Proben noch sicherer zum Ziele. Die Probe erfordert peinliche Reinlichkeit und sie leidet ausserdem an der Unannehmlichkeit, dass es bisweilen schwierig ist, eine genügend reine Schwefelsaure zu erhalten. Über die Brauchbarkeit dieser Probe behufs einer unnäheroden Schätzung der Menge der Kohlehydrate im Harne liegen Untersuchungen von mehreren Forschern, wie v. UDRANSZKI, LUTHER, ROOS und TREUPEL1), vor.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harne. Einer solchen Bestimmung muss stets eine Prüfung auf Eiweiss vorangehen, und wenn solches vorhanden ist, muss es stets unter besonderer Beachtung, dass das ursprüngliche Volumen des verarbeiteten Harnes wieder hergestellt wird, durch Kongulation Zuckerbeunter Essigsäurezusatz entfernt werden. Die Menge des Zuckers kann man durch Titration mit Fehlings, Knapps oder Pavys Flüssigkeit, durch Garung, durch Polarisation und auch in anderer Weise bestimmen.

Die Titrationsflüssigkeiten reagieren nicht nur für Zucker, sondern auch für gewisse andere reduzierende Substanzen, und aus diesem Grunde geben auch die Titrationsmethoden etwas zu hohe Werte. Bei grösserem Zuckergehalte, wie im typischen, diabetischen Harne, welcher regelmässig einen geringen Prozentgehalt an normalen, reduzierenden Bestandteilen hat, ist dies nun zwar ohne wesentlichen Belang; bei geringem Zukergehalte eines im übrigen normalen Harnes kann der Fehler dagegen, da die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes reichlich 5 p. m. Traubenzucker entsprechen kann (vergl. S. 608), be- Titrationsdeutend werden. In solchen Fällen muss deshalb die Titrierung in später anzugebender Weise mit der Gärmethode kombiniert werden. Zu den Titrierungsmethoden ist übrigens zu bemerken, dass in typischen, diabetischen Harnen mit erheblicherem Zuckergehalte die Titrierung mit Fehlings Flüssigkeit ebenso brauchbar wie die mit Knapps Flüssigkeit ist. Wenn der Harn dagegen bei einem normalen Gehalte an physiologischen Bestandteilen nur wenig Zucker enthält, so ist die Titration mit Fehlings Flüssigkeit schwierig, in gewissen Fällen sogar kaum möglich direkt auszuführen und sie gibt unsichere Resultate. In solchen Fällen soll dagegen die KNAPPsche Methode nach WORM-MÜLLER und seinen Schülern<sup>2</sup>) gute Resultate geben.

Die Titrierung mit Fehlingscher Lösung beruht auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduzieren. Man benützte hierzu früher eine Lösung, welche ein Gemenge von Kupfersulfat, Seignettesalz und Natron- oder Kalihydrat enthielt (Fehling sche Lösung); da aber eine solche Lösung sich leicht verändert, bereitet man sich nunmehr einerseits eine Kupfersulfatlösung und andererseits eine alkalische Seignettesalzlösung und mischt erst vor dem Gebrauche gleiche Volumina dieser Flüssigkeiten miteinander.

Fehlings

Die Konzentration dieser Kupfersulfatlösung wird so gewählt, dass 10 cem dieser Lösung von 0,050 g Traubenzucker geradeauf reduziert werden. Die Kupferlösung soll zu dem Ende 34,65 g reines, kristallisiertes, gar nicht verwittertes Kupfersulfat im Liter enthalten. Man kristallisiert das Sulfat aus einer heiss gesättigten Lösung durch Abkühlen unter Umrühren um, saugt die Mutterlauge ab, presst zwischen Fliesspapier wiederholt aus, bis das Salz trocken geworden ist, löst genau 34,65 g in Wasser und füllt zu 1 Liter auf. Die

<sup>1)</sup> Man vergl. hierüber besonders die Aufsätze von Roos u. TREUPEL in Zeitschr. f. physiol, Chem, 15 u. 16.

<sup>2)</sup> PFLUGERS Arch. 16 u. 23; OTTO, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26.

Die er-Seignettesalzlösung bereitet man durch Auflösung von 173 g des Salzes in etwa 1,12 und Verdünnung mit Wasser bis zu 1 Liter. Nach WORM-MÜLLER soll man eine jede dieser drei Flüssigkeiten - Seignettesalzlösung, Natronlauge und Wasser - gesondert aufkochen, bevor man sie miteinander mischt. Zu jeder Titrierung misst man in einer kleinen Kochflasche oder in einer Porzellanschale 10 ccm der Kupferlösung und 10 ccm alkalische Seignettesalzlösung genau ab und setzt dann 30 ccm Wasser zu.

bereitungen

Der eiweissfreie Harn ist vor der Titrierung mit Wasser so zu verdünnen, dass zur Reduktion von 10 ccm Kupferlösung zwischen 5 und 10 ccm des verdünnten Harnes verbraucht werden, was einem Zuckergehalte von zwischen 1 und 1,2 p. c. entspricht. Einen Harn von dem spez. Gewichte 1,030 kann Innerung man gewöhnlich auf das Fünffache, einen konzentrierteren auf das Zehnfache verdünnen. Mit dem so verdünnten Harne beschickt man eine Bürette.

Aus dieser Bürette soll man nun den verdünnten Harn der siedenden

Kupfer-Seignettesalzlösung zusetzen, bis das Kupferoxyd geradeauf reduziert worden ist. Dies hat stattgefunden, wenn die Mischung unmittelbar nach dem Kochen gerade nicht mehr blau ist. Diesen Punkt genau zu bestimmen, ist, wenn das Kupferoxydul sich schlecht absetzt, sehr schwierig und erfordert jedenfalls etwas Ubung. Zur Beurteilung der Farbe wartet man, bis aus der obersten, unter dem Meniskus befindlichen Schicht das Kupferoxydul sich gesenkt hat, und wenn man so weit gekommen ist, dass diese Schicht gar nicht blau ist, während nach Zusatz von 0,1 ccm Harn weniger die Mischung noch bläulich erschien, so ist die Titrierung beendet. Wegen der Schwierigkeit, diesen Punkt genau zu treffen, hat man auch eine andere Endreaktion vorgeschlagen. Diese besteht darin, dass man unmittelbar nach dem Kochen einen kleinen Teil der Probe durch ein kleines Filtrum in ein Reagenzröhrchen eintropfen lässt, welches Bestimmung eine kleine Menge mit Essigsäure angesäuerten und mit ein paar Tropfen Ferrozvankaliumlösung versetzten Wassers enthält. Die kleinste Menge Kunferoxyd macht sich hierbei durch eine rötliche Färbung der Probe kund. Wenn man rasch arbeitet, damit keine Oxydation des Oxyduls zu Oxyd stattfindet, ist diese Endreaktion brauchbar in solchen Harnen, welche reich an Zucker und arm an Harnstoff sind und welche man stark mit Wasser verdünnt hat. In zuckerarmen Harnen, welche etwa den normalen Gehalt an Harnstoff haben und welche weniger stark mit Wasser zu verdünnen sind, findet bei dem Sieden der alkalischen Flüssigkeit eine ziemlich starke Ammoniakbildung aus dem Harnstoffe Dieses Ammoniak löst einen Teil des Oxyduls, welches dabei sehr leicht in Oxyd übergeht, und ausserdem gibt auch das gelöste Oxydul, welches durch das Filtrum geht, mit dem Ferrozyankalium eine rötliche Farbe. Gerade

Um die Abscheidung des Kupferoxyduls und damit die Klärung der Flüssigkeit zu erleichtern, kann man der letzteren nach MUNK1) ein wenig Chlorkalziumlösung zusetzen und noch einmal aufkochen. Es entsteht hierbei ein Niederschlag von weinsnurem Kalk, welcher das suspendierte Kupferoxydul mit niederreisst, wodurch die Farbe der Flüssigkeit leichter zu sehen ist. Dieser Kunstgriff führt in vielen Fällen zum Ziele; leider gibt es aber bisweilen Harne, in welchen in keiner Weise die direkte Titrierung nach FEHLING exakte

in den Fällen, in welchen die Titrierung am schwierigsten auszuführen ist, kann man also diese Endreaktion am wenigsten brauchen. Bei einiger Übung ist sie auch überflüssig, und es ist am besten als Endreaktion einfach das Aussehen

der Flüssigkeit zu benutzen.

<sup>1)</sup> VIRCHOWS Arch. 105

Resultate gibt. In diesen Fällen, in welchen es um nur kleine Zuckermengen in einem an physiologischen Bestandteilen reichen Harne sich handelt, verfährt man am besten so, dass man eine grössere, sehr genau abgewogene Menge reinen Traubenzuckers oder Traubenzuckerchlornatriums in dem Harne löst. Man kann nun den Harn stark mit Wasser verdünnen, die Titration gelingt gut, und die Differenz zwischen der zugesetzten und der durch Titration gefundenen Zuckermenge gibt die Reduktionsfähigkeit des ursprünglichen Harnes, auf Glukose bezogen, an.

Notwendige Bedingnisse für das Gelingen der Titrierung sind nach SOXHLET 1) unter allen Umständen folgende. Die Kupfer-Seignettesalzlösung muss, wie oben gesagt, mit Wasser auf 50 ccm verdünnt werden; der Harn darf nur zwischen setzungen 0,5-1 p. c. Zucker enthalten, und die gesamte zur Reduktion erforderliche Harn- exakte Be-Aus diesem letzteren Umstande folgt also, dass die Titrierung sehr umständlich

wird und jedesmal mehrere Bestimmungen erfordert,

Wie die Titrierung auszuführen ist, dürfte am besten aus einem Beispiele ersichtlich werden. Das obige Gemenge von Kupfersulfat-Seignettesalzlösung und Wasser (Gesamtvolumen = 50 ccm) erhitzt man in einem Kölbchen zum Sieden, wobei es klar bleiben muss. Dem siedendheissen Gemenge setzt man nun den (z. B. auf das Fünffache) verdünnten Harn von 1 zu 1 ccm zu, indem man nach jedem Zusatz wieder einige Sekunden kocht, und beobachtet das Eintreten der Endreaktion. Findet man nun z. B., dass 3 ccm eine zu kleine, aber 4 cem eine zu grosse Menge ist (die Flüssigkeit wird gelblich), so ist der Harn Ausmarung mit zu wenig Wasser verdünnt worden, denn es sollen nach dem Vorigen zur Titrierung, Reduktion zwischen 5 und 10 ccm Harn verbraucht werden. Man verdünnt nun den Harn auf das zehnfache, und es müssen nun also zwischen 6 und 8 ccm erforderlich sein. Man macht nun 4 neue Proben, welche übrigens zur Zeitersparnis gleichzeitig gekocht werden können, und setzt ihnen auf einmal, resp. je 6, 61/2, 7 und 71/2 cem zu. Findet man nun, dass die Endreaktion zwischen 61/2 und 7 ccm liegt, so macht man 4 neue Proben, welchen man resp. 6,6, 6,7, 6,8 und 6,9 ccm zusetzt. Würde in diesem Falle die Probe mit 6,7 ccm noch etwas bläulich, die mit 6,8 ccm dagegen völlig entfärbt sein, so betrachtet man die Mittelzahl 6,75 ccm als die richtige.

Die Berechnung ist einfach. Die verbrauchten 6,75 ccm enthalten 0,050 g Zucker, und der Prozentgehalt des verdünnten Harnes an Zucker ist also  $(6,75:0,05=100:x)=\frac{5}{6,75}=0.74$ . Da aber der Harn anf das Zehnfache

verdünnt war, enthielt also der unverdünnte Harn  $\frac{b \times 10}{6,75} = 7,4$  p. c. Zucker. Die allgemeine Formel, bei Anwendung von 10 ccm Kupfersulfatlösung, ist also  $\frac{5 \times n}{k}$ , in welcher n angibt, wie vielmal der Harn verdünnt war, und k die zur

Titrierung verbrauchte Anzahl ccm des verdünnten Harnes bedeutet.

Von dieser Methode sind zahlreiche Modifikationen vorgeschlagen worden,

auf die indessen hier nicht eingegangen werden kann.

Die Titrierung nach Knapp beruht darauf, dass Quecksilberzvanid in alkalischer Lösung von dem Traubenzucker zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Die Titrierflüssigkeit soll im Liter 10 g chemisch reines, trockenes Quecksilberzyanid und 100 ccm Natronlauge von dem spez. Gewicht 1,145

<sup>1)</sup> Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 21.

Titrierung enthalten. Von dieser Lösung sollen, wenn man die Titrierung in der unten anzugebenden Weise ausführt (nach WORM-MÜLLER und OTTO), 20 ccm gerade 0,050 g Traubenzucker entsprechen. Verfährt man in anderer Weise, so ist der Wirkungswert der Lösung ein anderer.

Auch bei dieser Titrierung soll der Zuckergehalt des Harnes nicht höher als zwischen 1/2 und 1 Prozent liegen, und man hat also auch hier, wenn nötig, durch einen Vorversuch den erforderlichen Verdünnungsgrad festzustellen. Feststellung der Endreaktion wird in der unten anzuführenden Weise auf über-

schüssiges Quecksilber mit Schwefelwasserstoff geprüft.

Zur Ausführung der Titrierung lässt man in eine Kochflasche 20 ccm der Knappschen Flüssigkeit einfliessen und verdünnt darauf mit 80 ccm Wasser oder, wenn man Ursache hat, weniger als 0,5 p. c. Zucker im Harne zu vermuten, mit nur 40-60 ccm. Darauf erhitzt man zum Sieden und lässt dann zu der heissen Lösung den verdünnten Harn allmählich zufliessen, anfangs von 2 zu 2, nachher von 1 zu 1, von 0,5 zu 0,5, von 0,2 zu 0,2 und zuletzt von 0,1 zu 0,1 ccm. Nach jedem Zusatze lässt man wieder 1/2 Minute kochen. Wenn man der Endreaktion sich nähert, so fängt die Flüssigkeit an, sich zu klären, und das Quecksilber scheidet sich mit den Phosphaten ab. Die End-Ausführung reaktion führt man in der Weise aus, dass man mit einem Kapillarröhrchen Tittrierung, einen Tropfen der obersten Flüssigkeitsschicht aufsaugt und dann durch Aufblasen auf rein weisses schwedisches Filtrierpapier fallen lässt. Den feuchten Flecken hält man darauf erst über eine Flasche mit rauchender Salzsäure und dann über eine andere mit starkem Schwefelwasserstoffwasser. Bei Gegenwart von nur minimalen Mengen Quecksilbersalz in der Flüssigkeit wird der Flecken gelblich, was am sichersten zu sehen ist, wenn man ihn mit einem zweiten Flecken vergleicht, welcher dem Schwefelwasserstoff nicht ausgesetzt gewesen ist. Endreaktion wird noch stärker, wenn man einen kleinen Teil der Flüssigkeit abfiltriert, mit Essigsäure ansäuert und mit Schwefelwasserstoff prüft (OTTO)1). Die Berechnung ist ebenso einfach wie bei der vorigen Methode.

Diese Titrierung kann zum Unterschied von der vorigen nicht nur bei Tageslicht, sondern auch bei künstlicher Beleuchtung ausgeführt werden. Vor der Fehlingschen Methode soll die Knappsche folgende Vorzüge haben. Sie Vorzüge der ist brauchbar, selbst wenn der Zuckergehalt des Harnes sehr klein und der Gehalt an übrigen Harnbestandteilen normal ist. Sie ist leichter auszuführen und die Titrierflüssigkeit kann ohne Zersetzung lange Zeit aufbewahrt werden (WORM-MÜLLER und seine Schüler)<sup>2</sup>). Die Ansichten der verschiedenen Forscher über

den Wert dieser Titriermethode sind jedoch etwas streitig.

Die Titrierung nach Pavy besteht darin, dass man einer siedenden ammoniakalischen Kupfersulfatlösung den Harn bis zur Entfärbung zusetzt, wobei das gebildete Oxydul durch das Ammoniak zu einer farblosen Flüssigkeit gelöst Zutritt von atmosphärischer Luft muss hierbei vollständig ausgeschlossen sein. Bezüglich der Ausführung dieser, von mehreren Seiten gepriesenen Methode wird besonders auf die Arbeiten von Pavy, Kumagawa und Suto und SAHLI<sup>3</sup>) hingewiesen.

Ausser den nun besprochenen Methoden gibt es eine Menge anderer. Man kann nach K. B. Lehmann mit überschüssigem Kupfersalz arbeiten und durch

Methode

<sup>1)</sup> Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch, 16 u. 23.

<sup>3)</sup> PAVY. The Physiology of the Carbohydrates, London 1894; KUMAGAWA u. SUTO. SALKOWSKI-Festschrift 1904; SAHLI, Deutsch. med. Wochenschr. 1905. Hinsichtlich anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Resttitrierung mit Jodalkali und Hyposulfit den Zucker bestimmen. Man kann auch die Bestimmung nach Allihn, besonders nach der von Pflüger angegebenen Modifikation ausführen 1).

Bestimmung der Zuckermenge durch Gärung. Diese Bestimmung kann auf verschiedene Weise geschehen; in einfacher und zugleich für klinische Zwecke meistens hinreichend genauer Weise kann man sie nach der Methode von Roberts ausführen. Diese Methode besteht darin, dass man das spez. Gewicht vor und nach der Gärung bestimmt. Bei der Gärung entstehen Die Rol aus dem Zucker als Hauptprodukte Kohlensäure und Alkohol, und teils durch scho Gmetho das Verschwinden des Zuckers, teils durch die Entstehung des Alkohols fällt das spez. Gewicht. ROBERTS hat nun gefunden, was später mehrere andere Forscher bestätigt haben (WORM-MÜLLER u. a.), dass ein Herabsinken des spez. Gewichtes um 0,001 einem Zuckergehalte von 0,230 p. c. entspricht. Hatte also beispielsweise ein Harn vor der Gärung das spez. Gewicht 1,030 und nach derselben 1,008, so war also der Zuckergehalt 22 × 0,230 = 5,06 p. c.

Bei der Ausführung dieser Probe muss das spez. Gewicht bei derselben Temperatur des Harnes vor und nach der Gärung bestimmt werden. Der Harn muss schwach sauer sein und wird deshalb nötigenfalls mit ein wenig Salz- oder Schwefelsäure schwach angesäuert. Die Wirksamkeit der Hefe muss, wenn nötig, durch eine besondere Probe kontrolliert werden. In einen Kolben, welcher zur Hälfte von dem Harne gefüllt wird, giesst man etwa 200 ccm Harn, setzt ein Ausfüh etwa bohnengrosses Stück Presshefe zu, zerteilt die Hefe in der Flüssigkeit durch Umschütteln, verschliesst den Kolben durch einen mit einem fein ausgezogenen, offenen Glasrohre versehenen Stopfen und lässt die Probe bei Zimmertemperatur oder noch besser bei + 30 à 35° C stehen. Nach 24 Stunden ist die Gärung gewöhnlich beendet, wovon man sich übrigens durch die Wismutprobe überzeugen Nach beendeter Gärung filtriert man durch ein trockenes Filtrum, bringt das Filtrat auf die erwünschte Temperatur und bestimmt das spez. Gewicht

Wenn man das spez. Gewicht mit einem guten, mit Thermometer und Steigrohr versehenen Pyknometer bestimmt, soll diese Methode, wenn der Gehalt an Zucker nicht weniger als 4-5 p. m. beträgt, nach WORM-MÜLLER ganz exakt sein, was dagegen von Budde?) bestritten wird. Für den Arzt ist aber die Methode in dieser Form nicht recht brauchbar. Bestimmt man dagegen das spez. Gewicht mit einem empfindlichen Aräometer, welches die Dichte bis auf die vierte Dezimalstelle abzulesen gestattet, so erhält man zwar, wegen der prinzipiellen Fehler der Methode (BUDDE), nicht ganz exakte Werte; aber die Fehler sind regelmässig kleiner als die, welche der nicht ganz besonders Geübte bei den Titrierungen macht.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker kleiner als 5 p. m. ist, so kann man jedoch diese Methode nicht gebrauchen. Ein so niedriger Gehalt an Zucker kann übrigens, wie schon oben erwähnt wurde, wegen der Reduktionsfähigkeit Restim des normalen Harnes, welche 4-5 p. m. Zucker entsprechen kann, auch nicht sehr k durch Titrierung direkt bestimmt werden. Für solche Fälle muss man nach WORM-MÜLLER erst die Reduktionsfähigkeit des Harnes durch Titrierung nach KNAPP bestimmen, dann den Harn nach Hefezusatz vergären lassen und dar-

<sup>1)</sup> LEHMANN, Arch. f. Hygiene 80; PFLÜGER in seinem Arch. 66.

<sup>2)</sup> ROBERTS, The Lancet 1862; WORM-MÜLLER, PFLÜGERS Arch. 33 u. 37; BUDDI ebenda 40 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; vergl. im übrigen Huppert-Neubaubr, 10. Auf und LOHNSTEIN, PFLÜGERS Arch. 62.

auf wiederum nach KNAPP titrieren. Die bei diesen zwei Titrierungen gefundene Differenz, als Zucker berechnet, gibt den wahren Zuckergehalt an.

Die Bestimmung des Zuckers durch Gärung kann auch so ausgeführt werden, dass man entweder die Kohlensäure als Gewichtsverlust bestimmt oder auch das Volumen oder den Druck der letzteren misst. Zu dem letztgenannten Zwecke sind besonders von Lohnstein¹) Gärungssaccharimeter konstruiert worden, unter denen besonders sein "Präzisions-Gärungssaccharometer" empfohlen worden ist. Auf dem Prinzipe Lohnsteins basiert auch ein von Wagner²) konstruierter "Gärungs-Saccharo-Manometer", welcher entschieden gewisse Vorzüge vor dem Lohnsteinschen Apparate hat.

Bestimmung der Zuckermenge durch Polarisation. Methode setzt voraus, dass der Harn klar, nicht zu stark gefärbt ist und vor allem neben der Glukose keine anderen, optisch wirkenden Substanzen enthält. Der Harn kann nämlich mehrere linksdrehende Substanzen, wie Eiweiss, 3-Oxybuttersäure, gepaarte Glukuronsäuren, den sog. Leoschen Zucker und in seltenen Fällen Zystin, welche alle gärungsunfähig sind, enthalten. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation und die übrigen entdeckt man mit dem Polariskope, eventuell nach beendeter Gärung. Die gärungsfähige Lävulose wird in besonderer Weise nachgewiesen (vergl. unten) und der rechtsdrehende Milchzucker unterscheidet sich von der Glukose durch Mangel an Gärfähigkeit. wendung von einem sehr vorzüglichen Instrumente und bei genügender Übung können mit dieser Methode sehr genaue Resultate erhalten werden. Der Wert dieser Methode liegt in praktischer Hinsicht wesentlich in der Schnelligkeit, mit welcher die Bestimmung ausgeführt werden kann. Bei Anwendung der für klinische Zwecke bestimmten Apparate ist aber die Genauigkeit nicht so gross wie bei der ohne kostspielige Apparate leicht ausführbaren Gärungsprobe. Unter solchen Umständen und da die Bestimmung durch Polarisation mit Vorteil nur von besonders geschulten Chemikern ausgeführt werden kann, dürfte bezüglich dieser Methode und der zu ihrer Anwendung erforderlichen Apparates auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden können.

Lävulose. Linksdrehende, zuckerhaltige Harne sind von mehreren Forschern beobachtet worden, ohne dass man in früherer Zeit über die Natur des hierbei auftretenden Zuckers ganz im klaren war. In den letzten Jahren hat man indessen mehrere, ganz unzweifelhafte Fälle von Lävulosurie beschrieben, und man hat ferner gefunden, dass Lävulose auch in Fällen von Diabetes im Harne neben der Glukose vorkommen kann.

Zum Nachweis der Lävulose diene folgendes. Der Harn ist linksdrehend und die linksdrehende Substanz vergärt mit Hefe. Der Harn gibt die gewöhnlichen Reduktionsproben und das gewöhnliche Phenylglukosazon. Er gibt mit Methylphenylhydrazin das charakteristische Fruktosemethylphenylosazon und er gibt auch die Seliwanoffsche Reaktion beim Erhitzen nach Zusatz von dem gleichen Volumen Salzsäure und ein wenig Resorzin. Hierbei ist zu beachten, dass man nicht zu lange oder zu stark erhitzt, weil sonst auch andere Kohlehydrate die Reaktion geben können (vergl. S. 119 und die Arbeiten von Rosin und Umber). Nach dem Erhitzen und Erkalten kann man mit Soda neutralisieren und mit Amylalkohol ausschütteln. Der letztere nimmt einen roten Farbstoff auf, welcher einen Streifen im Spektrum zwischen E und b, bei stärkerer Konzentration auch einen Streifen in Blau, bei F gibt (Rosin)<sup>3</sup>).

- 1) Berlin, klin, Wochenschr, 35 und Allg, med, Zentral-Ztg, 1899.
- 2) Münch, med. Wochenschr. 1905.
- UMBER, SALKOWSKI-Festschrift Berlin 1904; ROSIN, ebenda und Zeitschr. f. physiol.
   Chem. 38.

Bestimnung mit m Polariskope.

Avulose.

der Avulose

Laiose hat HUPPERT eine von Leo $^1$ ) in diabetischen Harnen in einigen Fällen gefundene Substanz genannt, die Leo als einen Zucker betrachtet. Die Substanz ist linksdrehend, amorph und schmeckt nicht süss, sondern scharf und salzartig; sie wirkt reduzierend auf Metalloxyde, gärt nicht und gibt mit Phenylhydrazin ein nicht kristallisierendes, gelbbraunes Öl. Irgend welche Beweise dafür, dass diese Substanz eine Zuckerart ist, liegen bis jetzt nicht vor.

Laios

Milchzucker. Das Auftreten von Milchzucker im Harne bei Wöchnerinnen ist zuerst durch die Untersuchungen von De Sinety und F. Hof-MEISTER bekannt und dann von anderen Forschern bestätigt worden. Nach im Hai dem Genusse von grösseren Mengen Milchzucker kann, wie oben (Kapitel 9 über die Resorption) angegeben wurde, derselbe zum Teil in den Harn übergehen. LANGSTEIN und STEINITZ haben auch den Übergang von Milchzucker und auch von Galaktose<sup>2</sup>) in den Harn von magendarmkranken Säuglingen beobachtet. Den Übergang von Milchzucker in den Harn nennt man "Laktosurie".

Der sichere Nachweis des Milchzuckers im Harne ist schwierig, indem nämlich dieser Zucker wie die Glukose rechtsdrehend ist und die gewöhnlichen Reduktionsproben gibt. Enthält der Harn einen rechtsdrehenden, die Wismutlösung reduzierenden, nicht gärenden Zucker, so ist dieser sehr wahrscheinlich Milchzucker. Hierbei ist zu beachten, dass die Gärungsprobe auf Milchzucker nach der Erfahrung von Lusk und Voit<sup>3</sup>) am sichersten mit rein gezüchteter Nachw Hefe (Saccharomyces apiculatus) ausgeführt wird. Von dem letztgenannten des Mil Hefepilze wird nämlich nur die Glukose, nicht aber der Milchzucker zersetzt. Führt man die Probe von Rubner nach Voir in der Weise aus, dass man nicht zum Sieden, sondern nur bis zu 80° C erhitzt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Milchzucker nicht rot, sondern nur gelb bis braun. Ganz gesichert wird jedoch der Nachweis des Milchzuckers erst durch Isolierung desselben aus dem Harne. Dies geschieht nach dem folgenden, von F. HOFMEISTER ange-

Mau fällt den Harn mit Bleizucker, filtriert, wäscht mit Wasser aus, vereinigt das Filtrat und das Waschwasser und fällt mit Ammoniak. Die von dem Niederschlage abfiltrierte Flüssigkeit fällt man abermals mit Bleizucker und Ammoniak, bis das letzte Filtrat optisch inaktiv geworden ist. Sämtliche Niederschläge, mit Ausnahme von dem ersten, welcher keinen Zucker enthält, vereinigt man und wäscht sie mit Wasser aus. Die gewaschenen Niederschläge zerlegt man in der Kälte mit Schwefelwasserstoff, filtriert, treibt das überschüssige Schwefelwasserstoffgas durch einen Luftstrom aus, befreit die Flüssigkeit von den freigewordenen Säuren Isolieri des Mi durch Schütteln mit Silberoxyd, filtriert, scheidet das in der Flüssigkeit gelöste Silber mit zuckers Schwefelwasserstoff aus, setzt Baryumkarbonat, um etwa vorhandene freie Essigsäure zu binden, dem Hizu und konzentriert. Bevor der Abdampfungsrückstand sirupös geworden ist, wird er mit so viel 90 p. c. igem Alkohol versetzt, dass ein flockiger, sich schnell absetzender Niederschlag entsteht. Das hiervon getrennte Filtrat setzt im Exsikkator Kristalle von Milchzucker ab, welche durch Umkristallisieren, Entfärbung mit Tierkohle und Auskochen im Alkohol von 60-70 p. c. gereinigt werden.

Pentosen. Salkowski und Jastrowitz haben zuerst in dem Harne eines Morphinisten eine Zuckerart gefunden, die eine Pentose war und ein Osazon mit dem Schmelzpunkte 159 °C lieferte. Seitdem sind mehrere andere Fälle Penton von Pentosurie bekannt geworden, und es kommen auch nach Külz und Vogel

gebenen Verfahren.

<sup>1)</sup> VIRCHOWS Arch. 107.

<sup>2)</sup> HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1 (Literaturangaben). Vergl. ferner LEMAIRE, ebenda 21: LANGSTEIN u. STEINITZ, HOFMEISTERS Beiträge 7.

<sup>3)</sup> CARL VOIT, Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten, Zeitschr. f. Biologie 28.

kleine Mengen Pentose nicht selten im Harne von Diabetikern wie auch im Harne von Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes vor 1).

Die von Neuberg aus dem Harne bei chronischer Pentosurie isolierte Pentose war die i-Arabinose. Bei der alimentären Pentosurie kann aber von der Pflanzennahrung stammende l-Arabinose in den Harn übergeben. Das Auftreten von Pentosen im Harne nach dem Genusse von Früchten und Fruchtsäften ist wiederholt von Blumenthal und auch von v. Jaksch?) beobachtet worden.

Pentosehaltiger Harn.

Ein pentosehaltiger Harn wirkt reduzierend auf sowohl die Wismut- wie die Kupferlösung, wenn auch die Reduktion nicht so rasch, sondern mehr zögernd auftritt. Wenn nur Pentose vorhanden ist, gärt der Harn nicht; bei gleichzeitiger Gegenwart von Glukose können dagegen kleine Pentosemengen auch vergären. Zum Nachweis der Pentosen dient das Osazon, welches in reinem Zustande bei 166-168° C, wie man es aus dem Harne erhält dagegen bei 156 bis 160 °C schmilzt, und ferner die Phlorogluzin- bezw. Orzin-Probe (vergl. S. 111). Von diesen beiden ist das letztere unbedingt vorzuziehen, namentlich weil sie sicherer eine Verwechselung mit gepaarten Glukuronsäuren ausschliesst.

Man kann die Orzinprobe in folgender Weise ausführen. 5 ccm Harn mischt man mit reichlich dem gleichen Volumen Salzsäure vom spez. Gewicht 1,19, setzt eine kleine Messerspitze Orzin hinzu und erhitzt zum Sieden. Sozinprobe bald eine grünliche Trübung auftritt, kühlt man zur Lauwärme ab und schüttelt leise mit Amylalkohol. Die amylalkoholische Lösung wird zur spektroskopischen Untersuchung verwendet. Die Ausscheidung eines blaugrünen Farbstoffes kann übrigens schon fast an und für sich beweisend sein.

BIAL 8) verwendet als Reagenz eine Salzsäure von 30 p. c., welche in 500 ccm 1 g Orzin und 25 Tropfen Liquor ferri sesquichlorati enthält. 4 bis 5 ccm des Reagenzes werden zum Sieden erhitzt und darauf setzt man zu der heissen, jedoch nicht siedenden Flüssigkeit einige Tropfen, höchstens 1 ccm, des Harnes hinzu. Bei Gegenwart von Pentose wird die Flüssigkeit schön grün. Normaler oder diabetischer Harn gibt diese Reaktion nicht, ebensowenig die gepaarten Glukuronsäuren. Über die Brauchbarkeit des Bialschen Reagenzes ist man jedoch nicht einig. Die Empfindlichkeit ist fast zu gross und die Gefahr einer Verwechselung mit anderen Kohlehydraten ist nicht ganz ausge-

schlossen.

LÉPINE und BOULUD 4) haben das Vorkommen von Maltose im Harne in Fällen von Diabetes wahrscheinlich gemacht. Nach dem Sieden mit Salzsäure nahm die spez. Drehung ab, die Reduktionsfähigkeit dagegen zu.

Gepaarte Glukuronsäuren. Einige gepaarte Glukuronsäuren, wie die Menthol- und Terpentinglukuronsäure, können im Harne spontan sich zersetzen, in welchem Falle eine Verwechselung mit Pentose leicht geschehen kann. Der Harn soll deshalb auch immer möglichst frisch untersucht werden.

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der Literatur vergl. man Fussnote 1, S. 110. Man vergl. auch BLUMEN-THAL, Die Pentosurie, Deutsche Klinik 1902.

<sup>2)</sup> BLUMENTHAL, Deutsche Klinik 1902; v. JAKSCH, Zentralbl. f. innere Medizin 1906.

<sup>3)</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1903.

<sup>4)</sup> Compt. rend. 182.

Eine Verwechselung derjenigen gepaarten Glukuronsäuren, welche Kupfer- Glukuronsglukuronoder Wismutoxyd reduzieren, mit Glukose und Lävulose ist durch die Gärungsprobe leicht zu vermeiden. Zum Unterschied von der Glukose dient auch das optische Verhalten, indem nämlich die gepaarten Glukuronsäuren linksdrehend sind. Durch das Sieden mit einer Säure, wobei rechtsdrehende Glukuronsäure entsteht, geht die Linksdrehung in Rechtsdrehung über.

Wie die Pentosen können auch die gepaarten Glukuronsäuren die Phlorogluzinsalzsäureprobe geben. Dagegen erhält man die Orzinprobe in der Regel nicht direkt, sondern erst nach geschehener Spaltung unter Freiwerden von Glukuronsäure. Auch bei Anwendung des obengenannten Bialschen Reagenzes soll keine Gefahr einer Verwechselung von Pentosen mit gepaarten Glukuronsäuren vorliegen, welche Angabe jedoch einer weiteren Prüfung bedürftig ist. Die Pentose kann ferner als Osazon isoliert und erkannt werden. kommen von gepaarten Glukuronsäuren im Harne ist anzunehmen, wenn der Nachweis Harn nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden mit einer Säure die Orzinsalz- der Glukuronsäuren. säurereaktion gibt. Zur weiteren Sicherung kann man das Verfahren v. Alfthans 1) verwenden. Es werden 500 ccm Harn benzoyliert, und die erhaltenen Esther verseift man dann mit Natriumäthylat. Man erhält hierbei die freie und gepaarte Glukuronsäure als in Alkohol unlösliche Natriumverbindungen, während die Pentose, wenn solche vorhanden war, im alkoholischen Filtrate zurückbleibt. Auch über den Wert dieses Verfahrens liegt noch keine hinreichende Erfahrung vor.

Am sichersten verfährt man aber nach MAYER und NEUBERG<sup>9</sup>), wenn man den Harn mit Bleiessig fällt, den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zer-Nach Mayer setzt, durch Sieden mit verdünnter Schwefelsäure die gepaarte Säure zerlegt und und Neuberg nach der Neutralisation mit Soda mit p-Bromphenylhydrazinchlorhydrat und Natriumazetat die charakteristische Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure (vergl. S. 123) darstellt.

Inosit kommt nur selten, und zwar nur in geringer Menge im Harne bei Albuminurie und bei Diabetes mellitus vor. Nach übermässiger Zufuhr von Wasser ist der Inosit auch im Harne gefunden worden. Nach HOPPE-SEYLER 8) kommen Spuren von Inosit in jedem normalen Harne vor.

Inosit.

Zum Nachweis des Inosits wird das Eiweiss zuerst aus dem Harne abgeschieden. Darauf konzentriert man den Harn im Wasserbade auf 1/4 und fällt ihn mit Bleizucker. Das Filtrat wird erwärmt und so lange mit Bleiessig versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Der Nachweis erst nach 24 Stunden gesammelte Bleiessigniederschlag wird ausgewaschen, in Wasser suspendes Inositate diert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrate scheidet sich nach einiger Zeit ein wenig Harnsäure aus. Man filtriert die Flüssigkeit davon ab, konzentriert sie zum Sirup und versetzt sie kochend mit 3-4 Vol. Alkohol. Der Niederschlag wird rasch abgetrennt. Die nach Zusatz von Äther zu dem erkalteten Filtrate nach einiger Zeit sich ausscheidenden Kristalle reinigt man durch Entfärbung und Umkristallisieren. Mit den Kristallen stellt man die S. 460 erwähnten Proben an.

Azetonkörper (Azeton, Azetessigsäure, \(\beta\)-Oxybuttersäure). Diese Stoffe, über deren Auftreten im Harne und Entstehung im Organismus zahlreiche

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.

<sup>8)</sup> Handb. d. physiol. u. pathol. chem. Analyse, 6. Aufl., 8. 196.

Azetonkörper.

Abstam-

mung der Azeton-

körper.

Untersuchungen vorliegen, kommen im Harne besonders bei Diabetes mellitus, aber auch bei vielen anderen Krankheitszuständen vor 1). Das Azeton ist nach v. JAKSCH und anderen ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge (etwa 0,01 g pro Tag) vorkommender Harnbestandteil.

Hinsichtlich des Ursprunges dieser Stoffe betrachtete man es früher als ziemlich sicher, dass derselbe wesentlich in einem vermehrten Eiweisszerfalle zu Als einen der verschiedenen Gründe hierfür betrachtete man das starke Ansteigen der Azeton- und Azetessigsäureausscheidung während der Inanition (v. Jaksch, Fr. Müller) ). Im guten Einklange mit dieser Anschauung stand auch das Vorkommen einer reichlich vermehrten Ausscheidung von Azeton- und Azetessigsäure besonders in solchen Krankheiten wie Fieber, Diabetes, Digestionsstörungen, Geisteskrankheiten mit Abstinenz und Kachexien, in welchen man eine reichlichere Einschmelzung des Körpereiweisses anzunehmen hatte. Für eine Entstehung der Azetonkörper aus Eiweiss könnte ferner der Umstand ins Feld geführt werden, dass man tatsächlich Azeton als Oxydationsprodukt aus Leim und Eiweiss erhalten hat (Blumenthal und Neuberg, ORGLER)<sup>8</sup>). Gegen eine Abstammung der Azetonkörper ausschliesslich aus Eiweiss spricht aber auf der anderen Seite, dass es keinen Parallelismus zwischen Stickstoff- und Azetonkörperausscheidung beim Diabetiker gibt, und dass beim Menschen überhaupt keine bestimmte Beziehung zwischen Azetonausscheidung einerseits und Stickstoff- und Schwefelausscheidung auf der anderen Seite besteht. Die Azetonausscheidung wächst beim Menschen nicht stetig mit steigenden Eiweissmengen, und die Erhöhung der letzteren über ein mittleres Mass hinaus setzt die Azetonausscheidung herab (Rosenfeld, Hirschfeld, Fr. Voit) 4). Nunmehr neigt man auch immermehr zu der Ansicht, dass nicht das Eiweiss, sondern das Fett, wenn nicht die einzige, jedenfalls die wichtigste Quelle der Azetonkörper ist.

Azeton-

Man ist allgemein darüber einig, dass beim Menschen die Kohlehydrate einen entschiedenen Einfluss auf die Ausscheidung der Azetonkörper ausüben, indem nämlich Ausschluss der Kohlehydrate aus der Kost oder unzureichende Zufuhr, bezw. Ausnutzung derselben zu Azetonkörperausscheidung in höherem oder geringerem Grade führen kann. Derartige Verhältnisse kommen auch sowohl nd Kohle- im Diabetes wie beim Hungern und in den obengenannten Krankheitszuständen zur Geltung. Umgekehrt kann reichliche Zufuhr von Kohlehydraten die Azeton-

<sup>1)</sup> Bezüglich der umfangreichen älteren Literatur über Azetonkörper wird auf v. NOORDEN, Lehrb, der Pathol, des Stoffwechsels, Berlin 1893, und HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse, 10. Aufl., hingewiesen.

<sup>2)</sup> v. JAKSCH, Über Azetonurie u. Diazeturie, Berlin 1885; FR. MÜLLER, Ber. über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches, Berl. klin. Wochenschr. 1887.

<sup>3)</sup> BLUMENTHAL u. NEUBERG, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ORGLER, HOF-MEISTERS Beiträge 1.

<sup>4)</sup> HIRSCHFELD, Zeitschr f. klin. Med. 28; GEELMUYDEN, vergl. MALYS Jahresber. 26 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 u. 26; ROSENFELD, Zentralbl. f. innere Med. 16; VOIT, Deutsch, Arch. f. klin. Med. 66.

ausscheidung stark herabsetzen oder sogar zum Verschwinden bringen, und eine Kohleähnliche hemmende Wirkung haben nach SATTA 1) auch einige andere Stoffe, Azaton-bildung wie Glyzerin, Weinsäure, Milchsäure und Zitronensäure. Die gesteigerte Azetonausscheidung bei Kohlehydratmangel tritt auch bei Gesunden bei fettreicher Kost und sonst genügender Kalorienzufuhr auf (alimentäre Azetonurie).

Wenn man eine Entstehung der Azetonkörper aus Eiweiss nicht annehmen will, muss man also eine solche aus Fett annehmen. Zugunsten einer solchen Annahme sprechen auch gewisse Fälle von Diabetes mit starker Azetonkörperausscheidung (β-Oxybuttersäure), wo, unter der Annahme einer Entstehung von Azetonkörpern aus Eiweiss, die umgesetzte Eiweissmenge zu klein war, um die Menge der Azetonkörper zu decken (Magnus-Levy). Die reichliche Azeton- Fette und ausscheidung beim Hungern könnte auch daher rühren, dass hierbei grösstenteils das Körperfett verbraucht wird, und man hat auch in mehreren Fällen eine enge Beziehung zwischen Fettverbrauch und Azetonkörperausscheidung gefunden, Mehrere Forscher, wie GEELMUYDEN, SCHWARZ, WALDVOGEL 2), haben auch eine Vermehrung der Azetonurie durch Aufnahme von Nahrungsfett beobachtet.

bildung.

Dass das Fett in Beziehung zu der Azetonkörperbildung steht und zum Teil auch wahrscheinlich als Quelle derselben dienen kann, lässt sich also nicht in Abrede stellen. Dass das Fett die einzige oder die wichtigste Quelle der Azetonkörper sein sollte, ist dagegen noch nicht bewiesen, und allem Anscheine nach hat man als Quelle derselben ausser dem Fette auch die Eiweissstoffe anzusehen. Von besonderem Interesse sind in dieser Hinsicht die Untersuchungen von Embden und seinen Mitarbeitern. Nachdem Embden und Kalberlah gezeigt hatten, dass die Leber ein Organ der Azetonbildung ist, haben EMBDEN, SALOMON und Schmidt 3) durch Versuche mit isolierten Lebern gezeigt, dass Buttersäure, Oxybuttersäure, Leuzin, Tyrosin und überhaupt solche aromatische Stoffe, welche (wie Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl-a-Milchsäure und Homogentisinsäure) einen im Körper verbrennlichen Benzolkern enthalten, in der Leber in Azeton umgewandelt werden können.

Lober und Azeton-bildung.

Bei Beurteilung der Frage nach dem Ursprunge der Azetonkörper darf man übrigens nicht aus dem Gesicht lassen, dass die Verhältnisse wesentlich Ursprung anders beim Menschen als beim Fleischfresser liegen (GEELMUYDEN, FR. VOIT). Beim Hunde nimmt nämlich die Azetonausscheidung im Hunger nicht zu, sondern ab; sie wird mit steigenden Fleischmengen vermehrt, geht der Stickstoffausscheidung parallel und wird durch Kohlebydratzufuhr nicht vermindert (FR. VOIT).

CH, Azeton, CaHaO, Dimethylketon = CO , kommt, wie oben gesagt,

<sup>1)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 6.

<sup>2)</sup> MAGNUS LEVY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42; GEELMUYDEN l. c. und Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1900, vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; SCHWARZ Deutsch, Arch. f. klin. Med. 1903; WALDVOUGE, Zentralbl, f. inner, Med. 20.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge S.

in sehr kleiner Menge im normalen Harne vor. Im Diabetes kann es sowohl dem Harne wie der Exspirationsluft einen Geruch nach Äpfeln oder Obst erteilen.

Abgesehen von der alimentären, von der Nahrung abhängigen Azetonurie, kommt eine vermehrte Ausscheidung von Azeton, wie schon oben gesagt, in vielen Krankheiten, wie auch nach nervösen Läsionen, gewissen Vergiftungen und ausserdem nach Eingabe von Phlorhizin oder Exstirpation des Pankreas (v. Mering und Minkowski, Azémar) 1) vor.

Azeton ist eine dünnflüssige, wasserhelle, bei 56,3°C siedende, angenehm nach Obst riechende Flüssigkeit. Sie ist leichter als Wasser, mit welchem, wie auch mit Alkohol und Äther, sie in allen Verhältnissen sich mischt. Die wichtigsten Azetonreaktionen sind folgende.

Die Jodoformprobe nach Lieben. Wenn man eine wässerige Lösung von Azeton mit Alkali und darauf mit etwas Jod-Jodkaliumlösung versetzt und gelinde erwärmt, so entsteht ein gelber Niederschlag von Jodoform, welcher an dem Geruche und dem Aussehen der Kristüllchen (sechsseitige Täfelchen oder Sternchen) bei der mikroskopischen Untersuchung zu erkennen ist. Diese Reaktion ist zwar sehr empfindlich, aber für das Azeton nicht charakteristisch. Die Gunningsche Modifikation der Jodoformprobe besteht darin, dass man ormprobe statt der Jod-Jodkaliumlösung und des Alkalihydrates eine alkoholische Jodlösung und Ammoniak verwendet. Es tritt in diesem Falle neben Jodoform ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff auf, welcher jedoch beim Stehen der Probe allmählich verschwindet, wobei das Jodoform sichtbar wird. Diese Modifikation hat den Vorzug, dass sie mit Alkohol oder Aldehyd kein Jodoform liefert. Dagegen ist sie etwas weniger empfindlich, zeigt jedoch noch 0,01 mg Azeton in 1 ccm an.

Die Quecksilberoxydprobe nach REYNOLDS gründet sich auf der Fähigkeit des Azetons, frisch gefälltes HgO zu lösen. Man fällt eine Quecksilberchloridlösung mit alkoholischer Kalilauge, setzt die auf Azeton zu prüfende Flüssigkeit zu, schüttelt tüchtig und filtriert. Bei Gegenwart von Azeton enthält das Filtrat Quecksilber, welches mit Schwefelammonium nachgewiesen werden kann. Probe hat etwa dieselbe Empfindlichkeit wie die Gunningsche Probe: Aldehyd löst aber ebenfalls beträchtliche Mengen Quecksilberoxyd.

Die Nitroprussidnatriumprobe nach LEGAL. Versetzt man eine Azetonlösung mit einigen Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit Kali- oder Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot. Das Kreatinin gibt dieselbe Farbe; wenn man aber mit Essigsäure übersättigt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Azeton karminrot oder purpurrot, bei Gegenwart von Kreatinin dagegen zunächst gelb und dann allmählich grün und blau. Parakresol gibt bei dieser Probe eine rotgelbe Farbe, die beim Ansäuern mit Essigsäure hellrosa wird und also nicht mit Azeton verwechselt werden kann.

Die Nitroprussidnatriumprobe

Azeton.

Die Jodo-

Die Revnoldsche

<sup>1)</sup> AZÉMAR, Acétonurie expérimentale, Travaux de physiologie 1898 (laboratoire de M. le professeur E. HÉDON, Montpellier).

Stellt man die Probe mit Ammoniak statt mit Alkalilauge an (LE NOBEL), so gelingt sie ebenfalls mit Azeton, nicht aber mit Aldehyd.

Die Indigoprobe nach Penzoldt beruht darauf, dass Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung mit dem Azeton Indigo gibt. Eine warm gesättigte und darauf erkaltete Lösung von dem Aldehyde versetzt man mit der auf Azeton zu prüfenden Flüssigkeit und darauf mit Natronlauge. Die Flüssig-Indisoprobe keit wird bei Gegenwart von Azeton erst gelb, dann grün und scheidet endlich Indigo ab, welcher beim Schütteln der Probe mit Chloroform von diesem mit blauer Farbe gelöst wird. Mittelst dieser Probe können 1,6 mg Azeton nachgewiesen werden.

Die Reaktion von Bela v. Bitro 1) basiert darauf, dass eine durch Zusatz von Kaliumhydroxyd alkalisch gemachte Lösung von Metadinitrobenzol von Azeton violettrot und nach Zusatz einer organischen Säure oder Metaphosphorsäure kirschrot wird. Aldehyd gibt eine Reaktionen ähnliche violettrote Farbe, die nach Säurezusatz gelbrot wird. Kreatinin gibt die Reaktion von Belaund nicht. Zum Nachweis des Azetons hat Frommer. 2) folgendes Verfahren angegeben. Man ver- Frommer. setzt 10 ccm Harn mit 1 g Kalihydrat und fügt der alkalischen Lösung 10—12 Tropfen Salizylaldehyd zu. Beim Erwärmen tritt bei Gegenwart von Azeton eine purpurrote Farbe auf.

Azetessigsäure, 
$$C_4H_6O_3$$
, Azetylessigsäure, Diazetsäure =  $\overset{CH_3}{\overset{CO}{C}H_9}$ . Diese  $\overset{COOH}{\overset{COOH}}$ 

Säure ist nicht als physiologischer Harnbestandteil beobachtet worden. Sie kommt überhaupt unter denselben Verhältnissen wie das Azeton im Harne vor. Wie das Azeton tritt diese Säure häufig bei Kindern, namentlich bei hohem Fieber, Azetessigakuten Exanthemen und dergl. auf. Die Azetessigsäure zerfällt leicht und liefert dabei Azeton. Nach ARAKIS) entsteht sie wahrscheinlich als Zwischenstufe bei der Oxydation der \$.Oxybuttersaure im Organismus. Es stehen also die drei im Harne auftretenden Stoffe, Azeton, Azetessigsäure und Oxybuttersäure in naher Beziehung zueinander.

säure.

Diese Säure ist eine farblose, stark saure Flüssigkeit, welche sich mit Wasser, Alkohol und Äther in allen Verhältnissen mischt. Beim Erhitzen, wie beim Sieden mit Wasser und besonders mit Säuren, zerfällt sie in Kohlensäure Arctennigund Azeton und gibt deshalb die obengenannten Azetonreaktionen. Von dem Azeton unterscheidet sie sich dadurch, dass sie mit verdünnter Eisenchloridlösung eine violettrote oder braunrote Farbe annimmt. Zum Nachweis der Säure dienen folgende Reaktionen, welche direkt mit dem Harne ausgeführt werden können.

Die Reaktion von Gerhardt. Man versetzt 10-15 ccm Harn mit Eisenchloridlösung so lange, als er noch einen Niederschlag gibt, filtriert vom Eisenphosphatniederschlage ab und fügt noch etwas Eisenchlorid zu. Bei Gegen- Gerhardta wart der Säure wird die Farbe bordeauxrot. Die Farbe verblasst jedoch bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden, schneller beim Sieden (Unterschied von Salizylsäure, Phenol, Rhodanwasserstoff). Wird eine andere Portion des

<sup>1)</sup> Annal, d. Chem. u. Pharm, 269.

<sup>2)</sup> Berlin, klin, Wochenschr. 1905.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 18,

Harnes bei schwachsaurer Reaktion stark gekocht, wobei die Azetessigsäure zersetzt wird, so gibt diese Portion nach dem Erkalten die Reaktion nicht.

Reaktion von Arnold und Lipliawsky. 6 ccm einer Lösung, welche in 100 ccm 1 g p-Amidoazetophenon und 2 ccm konzentrierte Salzsäure enthält, werden mit 3 ccm einer 1-prozentigen Kaliumnitritlösung gemischt und zu dem gleichen Volumen Harn gesetzt. Man fügt nun einen Tropfen konzentrierten Ammoniaks hinzu und schüttelt stark. Es entsteht eine ziegelrote Fär-Reaktion on Arnold. bung. Von diesem Gemenge nimmt man darauf 10 Tropfen bis 2 ccm (je nach dem Gehalte des Harnes an Azetessigsäure), setzt 15-20 ccm Salzsäure vom spez. Gew. 1,19, 3 ccm Chloroform und 2-4 Tropfen Eisenchloridlösung hinzu und mischt langsam ohne Schütteln. Das Chloroform wird bei Anwesenheit von Azetessigsäure violett bis blau gefärbt (sonst nur gelblich oder schwach rötlich). Diese Reaktion ist viel empfindlicher als die vorige und zeigt noch 0,04 p. m. Azetessigsäure an. Grössere Mengen Azeton (nicht aber die im Harne in Betracht kommenden) sollen nach ALLARD 1) diese Reaktion geben.

Die Reaktion von Bondi und Schwarz<sup>2</sup>). 5 ccm Harn setzt man Jod-Jodkaliumlösung tropfenweise hinzu, bis die Farbe orangerot geworden ist. Darauf erwärmt man gelinde und setzt, wenn die orangerote Farbe verschwindet, wieder Jodlösung zu, bis die Farbe beim Erwärmen bestehen bleibt. on Bondi Wicker works 22, 22, 22 on Bondi adschwarz kocht man auf, wobei der stechende Geruch von dem die Augen heftig angreifenden Jodazeton auftritt. Azeton gibt die Reaktion nicht.

Nachweis von Azeton und Azetessigsäure im Harne. Der Prüfung auf Azeton muss eine Prüfung auf Azetessigsäure vorangehen, und da diese Säure allmählich beim Stehen des Harnes zersetzt wird, so muss der Harn möglichst frisch untersucht werden. Bei Gegenwart von Azetessigsäure gibt der Harn die obengenannten Reaktionen. Zur Prüfung auf Azeton bei Gegenwart von Azetessigsäure macht man den Harn erst schwach alkalisch und schüttelt ihn dann behutsam in einem Scheidetrichter mit alkohol- und azetonfreiem Äther. Den abgehobenen Äther schüttelt man darnach mit etwas Wasser, welches das Azeton aufnimmt, und prüft dann das Wasser.

Bei Abwesenheit von Azetessigsäure kann man direkt auf Azeton prüfen. Dies kann bisweilen im Harne direkt mit der Probe von Penzoldt geschehen. Diese Untersuchung, welche eigentlich nur zur vorläufigen Orientierung dient, gelingt jedoch nur, wenn der Harn ziemlich viel Azeton enthält. Behufs sicheren Nachweises destilliert man unter guter Kühlung mindestens 250 ccm des mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Harnes. Das meiste Azeton ist in den ersten 10-20 ccm Destillat enthalten. Noch sicherer ist es, eine grosse Harnmenge zu destillieren, bis etwa <sup>1</sup>/10 übergegangen ist, das Destillat mit Salzsäure anzusäuern, von neuem zu destillieren und dies mehrmals zu wiederholen, wobei immer nur der zuerst übergehende Teil aufgesammelt wird. Das letzte Destillat wird zu den obigen Reaktionen verwendet. 3). SALKOWSKI und BORCHARDT haben die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass, bei der Destillation eines an-

Nachweis im Harn.

Reaktion

<sup>1)</sup> ARNOLD, Wien. klin. Wochenschr. 1899 und Zentralbl. f. innere Med. 1900; LIP-LIAWSKI, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ALLARD, Berl. klin. Wochenschr. 1901.

<sup>2)</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1906.

<sup>3)</sup> Vergl. ferner Salkowski, Pflügers Arch. 56.

gesäuerten, zuckerhaltigen Harnes zum Nachweis oder Bestimmung des Azetons, aus dem Zucker eine jodoformbildende Substanz entstehen kann, wenn man die Destillation zu weit treibt. Nach BORCHARDT<sup>1</sup>) soll man deshalb entweder erst den Harn mit Wasser verdünnen oder durch Zutropfenlassen von Wasser aus einem Tropftrichter zu starke Einengung vermeiden.

Die quantitative Bestimmung des Azetons im Harne geschieht stets in der Weise, dass man es zuerst in Jodoform überführt. Der Harn wird mit Essigsäure angesäuert (nach HUPPERT mit 1-2 ccm Essigsäure von 50 p. c. Quantiauf je 100 ccm Harn) und destilliert. In dem Destillate ist es am besten, stimmung. nach dem Verfahren von MESSINGER und HUPPERT die Azetonmenge aus der zur Bildung des Jodoforms verbrauchten Jodmenge titrimetrisch zu bestimmen. Hinsichtlich dieser Methode und ihrer Ausführung wird auf das Buch von HUPPERT-NEUBAUER (S. 760) verwiesen 2).

$$\beta\text{-0xybuttersäure,} \ \, C_4H_8O_3 = \begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}HOH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OOH \end{matrix}. \ \, \text{Das Auftreten dieser Säure im}$$

Harne ist zuerst von Minkowski, Külz und Stadelmann<sup>8</sup>) sicher nachgewiesen worden. Die Säure kommt vor allem in schweren Fällen von Diabetes vor, wo sie der in grösster Menge vorkommende Azetonkörper sein kann Oxybutter-(MAGNUS-LEVY, GEELMUYDEN). Sie ist aber auch bei Scharlach und Masern. bei Skorbut und bei abstinierenden Geisteskranken beobachtet worden. Sie scheint regelmässig von Azetessigsäure begleitet zu sein.

Die β-Oxybuttersäure stellt gewöhnlich einen geruchlosen Sirup dar, kann aber auch in Kristallen erhalten werden. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther. Sie ist linksdrehend,  $(\alpha)D = -24{,}12^{\circ}$  für Lösungen von 1-11 p. c., und sie wirkt also auf die Bestimmung des Zuckers durch Polarisation störend ein. Die Säure wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt und sie vergärt nicht. Beim Sieden mit Wasser, besonders bei Gegenwart von einer Mineralsäure, zersetzt sich die Säure in die bei 71 bis 72° C schmelzende α-Krotonsäure und Wasser: CH, CH(OH) CH<sub>2</sub>. COOH = H<sub>2</sub>O + CH<sub>3</sub>. CH: CH. COOH. Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung liefert sie Azeton.

Eigen-

Nachweis der β-Oxybuttersäure im Harne. Ist ein mit Hefe vergorener Harn noch levogyr, so ist das Vorkommen von Oxybuttersäure wahrscheinlich. Zur weiteren Prüfung kann man nach Külz den vergorenen Harn zum Sirup verdunsten und nach Zusatz von dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure direkt ohne Kühlung destillieren. Es wird hierbei a-Krotonsäure gebildet, welche überdestilliert und, nach starkem Abkühlen des in einem Reagenzrohre aufgefangenen Destillates, in Kristallen mit dem Schmelzpunkte + 720 C sich Nachweis. absetzen kann. Erhält man keine Kristalle, so schüttelt man das Destillat mit Äther und prüft den Schmelzpunkt des nach Verdunsten des Äthers erhaltenen,

<sup>1)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 8.

<sup>2)</sup> Vergl. auch GEELMUYDEN, Zeitschr. f. anal. Chem. 85 und VAUBEL, Chem. Zentral-

<sup>3)</sup> MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18 u. 19; STADELMANN, ebenda 17; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 20 u. 23.

mit Wasser gewaschenen Rückstandes. Bezüglich der Methode von Minkowski. die Säure als Silbersalz zu isolieren, wird auf Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 18, S. 35, oder Fresenii, Zeitschr. Bd. 24, S. 153, verwiesen.

Die quantitative Bestimmung geschieht nach BERGELL<sup>1</sup>) in folgender 100-300 ccm des zuckerfreien, bezw. vergorenen Harnes werden mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht und zum Sirup konzentriert. Der letztere wird nach dem Erkalten mit sirupförmiger Phosphorsäure (unter Abkühlung), wasserfreiem Kupfersulfat (20-30 g) und feinem Sand verrieben und die trockene Masse im Extraktionsapparate mit wasserfreiem Äther vollständig erschöpft. Der Rückstand nach dem Verdunsten des Äthers wird in Wasser gelöst, wenn nötig mit Tierkohle entfärbt, polarisiert und aus der Drehung die Menge der Säure berechnet. Andere Methoden rühren von DARMSTÄDTER, BOEKELMAN und BOUMA und MAGNUS-LEVY<sup>2</sup>) her.

Die Harnprobe Ehrlichs<sup>3</sup>). Von einer Lösung, welche im Liter 50 ccm Salzsäure und 1 g Sulfanilsäure eathält, mischt man 250 ccm mit 5 ccm einer <sup>1</sup> s p. c. igen Lösung von Natriumnitrit (wobei also nur wenig des wirksamen Stoffes, des Sulfodiazobenzols, gebildet wird). Bei der Ausführung der Probe versetzt man den Harn mit dem gleichen Volumen dieser Mischung und übersüttigt darauf mit Ammoniak. Normaler Harn wird hierbei gelb oder nach Zusatz von Ammoniak orange (aromatische Oxysäuren können zuweilen nach einiger Zeit rote Azokörper geben, welche die oberste Schicht des Phosphatsedimentes färben). In pathologischen Harnen tritt dagegen bisweilen (und dies ist die charakteristische Diazoreaktion) primäre Gelbfärbung mit exquisiter, sekundarer Rotfärbung bei Ammoniakzusatz und Rotfärbung des Schaumes auf. Die oberste Schicht des Sedimentes wird dann grünlich. Der Stoff, welcher diese Reaktion gibt, ist unbekannt, er soll aber besonders in dem Harne Typhuskranker vorkommen (EHRLICH). Über die Bedeutung dieser Roaktion sind jedoch die Ansichten sehr geteilt. Von Interesse ist es, dass, wie oben (S. 611) bemerkt, die Antoxyproteinsäure diese Reaktion gibt.

Eine andere Harnprobe EHRLICHs besteht darin, dass, wenn man eine salzsäurehaltige, 2 prozentige Lösung von Dimethylamidobenzaldehyd in geringer Menge su dem Harne setzt, normaler Harn schwach rot, gewisse pathologische Harne aber kirschrot gefärbt werden. Die Ursache dieser Reaktion ist nicht hinreichend bekannt; nach NEUBAUER ) scheint sie aber

in naher Beziehung zu dem Urobilinogen zu stehen.

Die sogen, ROSENBACHsche Harnprobe, bei welcher der Harn beim Sieden unter Zusatz Rosenbachs Tropfen um Tropfen von Salpetersäure burgunderrot wird und beim Schütteln einen blauroten Harnprobe. Schaum zeigt, beruht auf der Entstehung von Indigosubstanzen, besonders Indigrot 5).

Fett im Harne. Chylurie nennt man die Absonderung eines Harnes, welcher durch sein Aussehen und seinen Fettreichtum dem Chylus ähnlich ist. Er enthält ausserdem regelmässig Eiweiss, oft auch Fibrin. Die Chylurie kommt am häufigsten in den Tropenländern vor. Lipuric, d. h. die Ausscheidung von Fett mit dem Harne, kann teils mit, teils ohne Albuminurie bei anscheinend gesunden Personen, bei Schwangeren und ferner bei gewissen Krankheiten, wie bei Diabetes, Phosphorvergiftung und Fettentartung der Nieren vorkommen.

Das Fett erkennt man gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope. Man kann es auch mit Äther ausschütteln, und unter allen Umständen kann man es durch Eindampfen des Harnes zur Trockne und Extraktion des Rückstandes mit Äther nachweisen.

Cholesterin ist auch mitunter bei Chylurie und in einigen anderen Fällen im Harne gefunden worden.

Aminosäuren. Leuzin und Tyrosin sind nach älteren Methoden schon wiederholt im Harne, besonders bei akuter gelber Leberatrophie, bei akuter Phosphorvergiftung, schwerem Typhus und schweren Pocken gefunden worden. Nach-

- 1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 83.
- 2) DARMSTAEDTER, ebenda 87; BOEKELMAN u. BOUMA, vergl. MALYS Jahresber. 81; MAGNUS-LEVY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45.
- 3) EHRLICH, Zeitschr. f. klin. Med. 5. Vergl. auch CLEMENS, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 63 (Literatur).
- 4) Vergl. PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31 und CLEMENS, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71; NEUBAUER, Zentralbl. f. Physiol. 19, S. 145.
  - 5) Vergl. ROSIN in VIRCHOWS Arch. 123.

hrlichsche Harnprobe.

Quanti-

stimmung.

Chylurie ind Lipurie.

dem man in der Anwendung von \( \beta \)-Naphthalinsulfochlorid eine Methode zum Nachweis der Aminosäuren gefunden hat, ist der Nachweis von Aminosäuren nicht nur in normalem Harn (Glykokoll vergl. S. 613), sondern auch in pathologischen Harnen wiederholt geführt worden. Ausser einem vermehrten Gehalte an Glykokoll in einigen Fällen von Gicht (ALEX IGNATOWSKI) und dem Befunde von Tyrosin und Leuzin bei Zystinurie (ABDERHALDEN und ScHITTENHELM) und in einigen anderen Fällen, haben ABDERHALDEN und BARKER¹) in dem Harne mit Phosphor vergifteter Hunde auch Phenylalanin (neben Glykokoll, Tyrosin und Leuzin) gefunden.

Amino-

Zystin (vergl. S. 92). Im normalen Harne soll nach BAUMANN und GOLDMANN<sup>2</sup>) eine dem Zystin ähnliche Substanz in sehr kleiner Menge sich vorfinden. In grösseren Mengen kommt diese Substanz im Hundeharn nach Vergiftung mit Phosphor vor. Das Zystin selbst ist dagegen mit Sicherheit nur, und zwar ziemlich selten, in Harnkonkrementen und im pathologischen Harne, aus welchem es als Sediment sich ausscheiden kann, gefunden worden. Zystinurie kommt öfter bei Männern als bei Weibern vor. In dem Harne bei Zystinurie haben BAUMANN und UDRÁNSZKY die zwei Diamine, das Kadaverin Zystinuri (Pentamethylendiamin) und das Putreszin (Tetramethylendiamin), welche bei der Eiweissfäulnis entstehen, gefunden. Dieselben Diamine fanden sie bei der Zystinurie in dem Darminhalte, während Diamine in demselben unter normalen Verhältnissen nicht vorkommen. Die Verfasser nahmen deshalb an, dass zwischen der Diaminbildung im Darme durch eine eigentümliche Fäulnis bei der Zystinurie und dieser letzteren selbst vielleicht ein gewisser Zusammenhang bestehen könnte. Dies ist aber wenig wahrscheinlich, und die Zystinurie ist, wie man allgemein annimmt, eher eine Anomalie des Eiweissstoffwechsels, bei welcher das Zystinur Zystin aus unbekannten Gründen nicht wie gewöhnlich abgebaut wird, trotzdem der Zystinuriker, wenigstens bisweilen, eingeführtes Zystin quantitativ umsetzen Die Zystinurie kann übrigens sowohl ohne wie mit Diaminen im Harne auftreten, und nur selten werden Diamine sowohl im Harne wie in den Fäzes gefunden, was vielleicht daher rührt, dass die Diamine, wie in einem Falle von CAMMIDGE und GARROD<sup>8</sup>) nur zeitweise in den Fäzes vorkommen. Eigenschaften und Reaktionen des Zystins sind schon in einem vorigen Kapitel (S. 93 und 94) abgehandelt worden.

Aus Zystinsteinen stellt man das Zystin leicht dar durch Lösung in Alkalikarbonat, Ausfällung mit Essigsäure und Wiederauflösung in Ammoniak. Bei der spontanen Verdunstung des letzteren scheidet sich das Zystin kristallinisch aus. Das im Harne gelöste Zystin weist man bei Abwesenheit von Eiweiss und Schwefelwasserstoff durch Sieden mit Alkali und Prüfung mit

<sup>1)</sup> IGNATOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM, ebenda 45; ABDERHALDEN u. BARKER, ebenda 42

<sup>2)</sup> BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. Hinsichtlich der Literatur über Zystin vergl. man Brenzinger, ebenda 16; Baumann u. Goldmann, ebenda 12; B. u. Udránszky. ebenda 13; STADTHAGEN u. BRIEGER, Berl. klin. Wochenschr. 1889; CAMMIDGE u. GARBOD, Journ, of Pathel, u. Bacteriol, 1900 (Literatur über Diamine im Harne u. Fäzes),

<sup>8)</sup> Vergl. Fussnote 3.

Bleisalz oder Nitroprussidnatrium nach. Zur Isolierung des im Harne gelösten Zystins säuert man den Harn mit Essigsäure stark an. Den nach 24 Stunden rstellung gesammelten, zystinhaltigen Niederschlag digeriert man mit Salzsäure, von welcher und Zystin und Kalziumoxalat, nicht aber die Harnsäure, gelöst werden. Man filtriert, Zystins übersättigt das Filtrat mit Ammoniumkarbonat und behandelt den Niederschlag mit Ammoniak, welches das Zystin löst, das Kalziumoxalat dagegen ungelöst hinterlässt. Man filtriert wiederum und fällt mit Essigsäure. Das gefällte Zystin erkennt man mit dem Mikroskope und an den obengenannten Reaktionen. Als Sediment erkennt man das Zystin mit dem Mikroskope. Man muss es jedoch durch Auflösung in Ammoniak und Ausfällung mit Essigsäure reinigen und näher untersuchen. Spuren von gelöstem Zystin kann man durch Darstellung von Benzoylzystin nach BAUMANN und GOLDMANN isolieren.

### VII. Harnsedimente und Harnkonkremente.

Als Harnsediment bezeichnet man den mehr oder weniger reichlichen Bodensatz, welchen der gelassene Harn nach und nach absetzt. satz kann teils organisierte und teils nichtorganisierte Bestandteile enthalten. Die ersteren, welche Zellen verschiedener Art, Hefepilze, Bakterien, Spermatozoen, ilmente. Harnzylinder u. dergl. sind, müssen Gegenstand der mikroskopischen Untersuchung werden, und die folgende Darstellung kann also nur auf die nicht organisierten Sedimente sich beziehen.

Wie schon oben (S. 514) erwähnt, kann der Harn gesunder Individuen zuweilen schon beim Harnlassen von Phosphaten trübe sein oder nach einiger Zeit durch ausgeschiedene Urate (Sedimentum lateritium) trübe werden. In der Regel ist der eben gelassene Harn klar und nach dem Erkalten zeigt er nur ein leichtes Wölkehen (Nubekula), welches aus Harnmukoid, einzelnen Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen besteht. Lässt man den sauren Harn stehen, so kann er jedoch nach und nach verändert werden; er wird dunkler und setzt ein aus Harnsäure oder harnsauren Salzen und bisweilen auch aus Kalziumoxalatkristallen bestehendes Sediment ab, in welchem auch Hefepilze und Bakterien zuweilen zu sehen sind. Als Ursache dieser Veränderung, welche von früheren Forschern "saure Harngärung" genannt wurde, betrachtet man allgemein eine Umsetzung des zweifach sauren Alkaliphosphates mit den Uraten des Harnes. Hierbei entsteht einfach saures Phosphat und je nach Umständen saure Urate oder freie Harnsäure oder ein Gemenge von beiden 1).

re Harn-

Früher oder später, bisweilen erst nach mehreren Wochen, verändert sich jedoch die Reaktion des ursprünglich sauren Harnes; sie wird neutral oder alkalisch. Der Harn ist nun in die "alkalische Gärung" übergegangen, welche darin besteht, dass der Harnstoff durch niedere Organismen, den Micrococcus ureae, das Bacterium ureae und auch andere Bakterien in Kohlensäure und Ammoniak zersetzt wird. Aus dem Micrococcus ureae hat Musculus<sup>2</sup>) ein

<sup>1)</sup> Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. und A. RITTER, Zeitschr. f. Biologie 35.

<sup>2)</sup> Musculus, Pflügers Arch. 12.

in Wasser lösliches, Harnstoff spaltendes Enzym, Urease, isolieren können. Während Alkalische der alkalischen Gärung können auch flüchtige Fettsäuren, besonders Essigsäure, hauptsächlich durch eine Gärung der Kohlehydrate des Harnes entstehen (Salkowski)1). Eine Gärung, durch welche Salpetersäure zu salpetriger Säure reduziert wird, und eine andere, bei welcher Schwefelwasserstoff entsteht, kommen auch bisweilen vor.

Ist die alkalische Gärung nur so weit vorgeschritten, dass die Reaktion neutral geworden ist, so findet man in dem Sedimente oft Reste von Harnsäurekristallen, bisweilen mit prismatischen Kristallen von Alkaliurat besetzt, dunkelgefärbte Kügelchen von Ammoniumurat, oft auch Kalziumoxalatkristalle und Die alkazuweilen auch kristallisiertes Kalziumphosphat. Besonders charakteristisch für gärung. die alkalische Gärung sind Kristalle von Ammoniummagnesiumphosphat (Trippelphosphat) und die Ammoniumuratkügelchen. Bei der alkalischen Gärung wird der Harn blasser und oft mit einer dünnen Haut überzogen, welche amorphes Kalziumphosphat mit glitzernden Trippelphosphatkristallen und zahllose Mikroorganismen enthält.

## Nicht organisierte Sedimente.

Harnsäure. Die Harnsäure kommt im sauren Harne als gefärbte Kristalle vor, welche teils an ihrer Form und teils an ihrer Eigenschaft, die Murexidprobe zu geben, erkenntlich sind. Beim Erwärmen des Harnes werden sie Harnesure. nicht gelöst. Bei Zusatz von Alkalilauge zu dem Sedimente lösen sich die Kristalle dagegen, und wenn man einen Tropfen dieser Lösung auf dem Objektglase mit Salzsäure versetzt, so erhält man die mit dem Mikroskope leicht zu erkennenden kleinen Harnsäurekristalle.

Saure Urate. Dieses, nur im sauren oder neutralen Harne vorkommende Sediment ist amorph, lehmgelb, ziegelrot, rosafarbig oder braunrot. Von anderen Sedimenten unterscheidet es sich dadurch, dass es beim Erwärmen des Harnes sich löst. Es gibt die Murexidprobe und scheidet nach Zusatz von Salzsäure mikroskopisch kleine Harnsäurekristalle ab. Kristallisiertes Alkaliurat kommt selten im Harne vor und in der Regel nur in solchem, welcher infolge der alkalischen Gärung neutral, aber noch nicht alkalisch geworden ist. Die Kristalle sind denen des neutralen Kalziumphosphates ziemlich ähnlich, werden aber von Essigsäure nicht gelöst, sondern geben damit eine Trübung von kleinen Harnsäurekristallen.

Urate.

Ammoniumurat kann zwar bei neutraler Reaktion, bei der alkalischen Gärung eines vorher stark sauren Harnes, in dem Sedimente vorkommen, ist aber eigentlich nur für den ammoniakalisch reagierenden Harn charakteristisch. Das Sediment besteht aus gelb- oder braungefärbten, runden, häufig mit stachelförmigen Prismen besetzten und infolge hiervon stechapfelähnlichen, ziemlich Ammonlumgrossen Kugeln. Es gibt die Murexidprobe. Von Alkalien wird es unter Am-

<sup>1)</sup> SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol, Chem. 13.

moniakentwickelung gelöst und nach Zusatz von Salzsäure scheiden sich aus der Lösung Harnsäurekristalle ab.

Kalziumoxalat kommt als Sediment am häufigsten als kleine, glänzende, stark lichtbrechende Quadratoktaeder vor, welche bei mikroskopischer Besichtigung an die Form eines Briefkouvertes erinnern. Die Kristalle können wohl nur mit kleinen, nicht völlig ausgebildeten Kristallen von Ammoniummagnesium-Von diesen unterscheiden sie sich jedoch leicht phosphat verwechselt werden. durch Unlöslichkeit in Essigsäure. Das Oxalat kann auch als platte, ovale oder fast kreisrunde Scheiben mit zentraler Grube vorkommen, welche, von der Seite gesehen, sanduhrförmig sind. Oxalsaurer Kalk kann als Sediment in saurem sowohl wie in neutralem oder alkalischem Harne vorkommen. Die Menge des im Harne als Sediment sich ausscheidenden Kalizumoxalates hängt nicht nur von dem Gehalte des Harnes an diesem Salz, sondern auch von dem Säuregrade desselben ab. Das Lösungsmittel des Oxalates im Harne scheint das zweifach saure Alkaliphosphat zu sein, und mit einem grösseren Gehalte an solchem Salz kann auch mehr Oxalat in Lösung gehalten werden. Wenn, wie oben (S. 676) erwähnt, beim Stehen des Harnes aus dem zweifach sauren einfach saures Phosphat gebildet wird, kann demnach ein entsprechender Teil des Oxalates als Sediment sich ausscheiden.

Kalziumkarbon it.

Kalzium-

Kalziumkarbonat kann in reichlicher Menge als Sediment im Harne der Pflanzenfresser auftreten. Im Harne des Menschen kommt es als Sediment nur in geringer Menge vor, und zwar nur im alkalisch reagierenden Harne. Es hat entweder fast dasselbe Aussehen wie das amorphe Kalziumoxalat oder es kommt in etwas grösseren, konzentrisch gestreiften Kugeln vor. Es löst sich, zum Unterschied von dem oxalsauren Kalk, in Essigsäure unter Gasentwickelung. Es ist nicht gelb- oder braungefärbt wie das Ammoniumurat und gibt nicht die Murexidprobe.

Kalziumsulfat kommt sehr selten als Sediment in stark saurem Harne vor. Es tritt in langen, dünnen, farblosen Nadeln oder meist zu Drusen vereinigten, schief abgeschnittenen Tafeln auf.

Kalziumphosphat. Das nur im alkalischen Harne sich vorfindende Kalziumtriphosphat, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ist stets amorph und kommt teils als ein farbloses, sehr feines Pulver und teils als eine aus sehr feinen Körnchen bestehende Haut vor. Von amorphen Uraten unterscheidet es sich dadurch, dass es ungefärbt ist, in Essigsäure sich löst, beim Erwärmen des Harnes aber ungelöst bleibt. Das Kalziumdiphosphat, CaHPO<sub>4</sub> + 2H<sub>2</sub>O, kommt in neutralem oder nur sehr schwach saurem Harne vor. Man findet es teils in der den Harn überziehenden, dünnen Haut und teils in dem Sedimente. Es kristallisiert in einzelnen oder sich kreuzenden oder zu Drusen angeordneten, farblosen, keilförmigen, an dem breiten Ende schief abgeschnittenen Kristallen. Von kristallisiertem Alkaliurat unterscheiden sich diese Kristalle am leichtesten dadurch, dass sie in verdünnten Säuren ohne Rückstand löslich sind und die Murexidprobe nicht geben.

Kalzium-

Ammonium magnesium phosphat, Trippelphosphat, phosphorsaure Ammon-Magnesia, kann zwar in amphoter reagierendem Harne bei Gegenwart einer genügenden Menge Ammonsalze sich ausscheiden, ist aber sonst für den durch alkalische Gärung ammoniakalisch gewordenen Harn charakteristisch. Die Kristalle sind so gross, dass sie mit unbewaffnetem Auge als farblose, glitzernde Punkte in dem Sedimente, an der Wand des Gefässes und in der Haut an der Oberfläche des Harnes leicht gesehen werden können. Das Salz stellt grosse, prismatische Kristalle des rhombischen Systemes (Sargdeckel) dar, welche in und Magnes Essigsäure löslich sind. Amorphes Magnesiumtriphosphat, Mga(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, kommt phosph neben Kalziumtriphosphat in einem, durch fixe Alkalien alkalischen Harne vor. In selteneren Fällen hat man auch kristallisiertes Magnesiumphosphat, Mgg(PO<sub>4</sub>)<sub>9</sub> + 22H<sub>2</sub>O als stark lichtbrechende, längliche, rhombische Tafeln im Menschenharne (auch im Pferdeharne) beobachtet.

Kyestein hat man eine Haut genannt, welche nach einiger Zeit auf der Oberfläche des Harnes auftritt. Diese Haut, welche früher als für den Harn Schwangerer charakteristisch angesehen wurde, enthält allerlei Elemente, wie Pilze, Vibrionen, Epithelzellen usw. Oft

enthält sie auch Erdphosphate und Trippelphosphatkristalle.

Als seltenere Sedimente sind zu bezeichnen: Zystin, Tyrosin, Hippursäure, Xanthin. Selten Hämatoidin. In alkalischem Harne können auch durch eine Zersetzung der Indoxylglukuron- sedime säure blaue Kriställchen von Indigo auftreten.

#### Harnkonkremente.

Ausser gewissen pathologischen Harnbestandteilen können an der Entstehung der Harnkonkremente sämtliche diejenigen Harnbestandteile sich beteiligen, welche überhaupt als Sedimente im Harne vorkommen können. wesentlichen Unterschied zwischen einem amorphen oder kristallinischen Harnsedimente einerseits und Harngries oder grösseren Konkrementen andererseits Harngries gibt jedoch Ebstein 1) das Vorkommen eines organischen Gerüstes in diesen letzteren an. Wie die in einem normalen, sauren, und die in einem gärenden, alkalischen Harne auftretenden Sedimente verschiedenartig sind, so sind auch die unter entsprechenden Verhältnissen auftretenden Harnkonkremente ebenfalls verschiedenartig.

Findet die Entstehung eines Konkrementes und der weitere Zuwachs desselben in einem unzersetzten Harne statt, so nennt man dieses primäre Steinbildung. Wenn der Harn dagegen in alkalische Gärung übergeht und das Primare dabei gebildete Ammoniak durch Ausfällung von Ammoniumurat, Trippelphosphat und Erdphosphaten zu einer Steinbildung Veranlassung gibt, so nennt man dies sekundäre Steinbildung. Eine solche findet z. B. statt, wenn ein Fremdkörper in der Blase zum Katarrh mit alkalischer Gärung des Harnes führt.

Man unterscheidet zwischen dem Kerne oder den Kernen, wenn solche zu sehen sind, und den verschiedenen Schichten eines Konkrementes. Die Kerne können in verschiedenen Fällen wesentlich verschiedenartig sein, nicht sehr selten

<sup>1)</sup> EBSTEIN, Die Natur und Behandlung der Harnsteine, Wiesbaden 1884.

arnsteine

usammen

netamorphosierte

arnateine.

bestehen sie aber aus in die Blase hinein gelangten fremden Körpern. Steine können ein- oder mehrkernig sein. In einer von Ultzmann gemachten Zusammenstellung von 545 Fällen von Blasensteinen bestand der Kern in 80,9 p. c. sämtlicher Fälle aus Harnsäure (und Uraten), in 5,6 p. c. aus Kalzium. oxalat, in 8,6 p. c. aus Erdphosphaten, in 1,4 p. c. aus Zystin und in 3,5 p. c. aus einem fremden Körper.

Während des Zuwachses eines Konkrementes ereignet es sich oft, dass durch irgend eine Ursache statt der ursprünglich steinbildenden Substanz eine andere als eine neue Schicht sich ablagert. Ausserhalb dieser kann dann eine neue Schicht der früheren Substanz sich ablagern und so weiter. Auf diese Weise können aus einem ursprünglich einfachen Steine Konkremente mit abwechselnden Schichten verschiedenartiger Substanz, sog. zusammengesetzte Steine, setzte und entstehen. Solche Konkremente entstehen immer, wenn eine primäre Steinbildung in eine sekundäre umschlägt. Durch anhaltende Einwirkung eines alkalischen, eiterhaltigen Harnes können in einem ursprünglich primären Harnsteine die primären Bestandteile zum Teil ausgelöst und durch Phosphate ersetzt werden. Auf diese Weise entstehen sog. metamorphosierte Harnsteine.

arnsäure konkre mente.

Harnsäurekonkremente sind sehr häufig. Sie haben eine sehr wechselnde Grösse und Form. Die Grösse der Blasensteine schwankt von der einer Erbse oder Bohne zu der eines Gänseeies. Die Harnsäuresteine sind stets gefärbt, am häufigsten sind sie graugelb, gelbbraun oder blass rotbraun. Die Oberfläche ist zuweilen ganz eben und glatt, zuweilen dagegen rauh oder kleinhöckerig. Nächst den Oxalatsteinen sind die Harnsäuresteine die härtesten. fläche zeigt regelmässig konzentrische, nugleich stark gefärbte Schichten, welche oft schalenartig sich ablösen. Diese Steine entstehen primär. Schichten von Harnsäure wechseln bisweilen mit anderen Schichten primärer Steinbildung, am häufigsten mit Schichten von Kalziumoxalat, ab. Die nicht zusammengesetzten Harnsäuresteine hinterlassen beim Verbrennen auf dem Platinbleche fast keinen Rückstand. Sie geben die Murexidprobe, zeigen aber bei Einwirkung von kalter Natronlauge keine nennenswerte Ammoniakentwickelung.

Ammoniumuratsteine sollen als primäre Steine bei neugeborenen oder säugenden Kindern, selten bei Erwachsenen, vorkommen. Als sekundäre Ablagerung kommt das Ammoniumurat weit häufiger vor. Die primären Steine sind klein mit einer blassgelben oder mehr dunkelgelben Oberfläche. sie fast teigig weich; in trockenem Zustande sind sie erdig, leicht zu einem tratsteine blassen Pulver zerfallend. Sie geben die Murexidprobe und entwickeln mit Natronlauge viel Ammoniak.

Kalziumoxalatkonkremente sind nächst den Harnsäurekonkrementen die häufigsten. Sie sind entweder glatt und klein (Hanfsamensteine) oder grösser, bis zur Grösse eines Hühnereies, mit rauher, höckeriger oder selbst mit Zacken besetzter Oberfläche (Maulbeersteine). Diese Konkremente rufen leicht Blutungen hervor, und aus diesem Grunde haben sie oft eine aus zersetztem Blutfarbstoff dunkelbraun gefärbte Oberfläche. Unter den beim

Menschen vorkommenden Konkrementen sind diese die härtesten. Sie werden Katsjumvon Salzsäure, ohne Gasentwickelung, nicht aber von Essigsäure gelöst. Nach mässigem Erhitzen des Pulvers löst es sich dagegen in Essigsäure unter Aufbrausen. Nach hinreichend starkem Glühen reagiert das Pulver von gebildetem Ätzkali alkalisch.

Phosphatsteine. Diese, welche meist aus einem Gemenge der normalen Phosphate der alkalischen Erden mit Trippelphosphat bestehen, können sehr gross werden. Sie sind in der Regel sekundär und enthalten ausserdem auch etwas Ammoniumurat und Kalziumoxalat. Aus einem Gemenge dieser drei Bestandteile, Erdphosphate, Trippelphosphat und Ammoniumurat, bestehen gewöhn- Phosphatlich die um einen Fremdkörper als Kern entstandenen Konkremente. Die Farbe ist wechselnd, weiss, schmutzig weiss, blassgelb, bisweilen violett oder lilafarbig (aus Indigrot). Die Oberfläche ist stets rauh. Steine aus Trippelphosphat allein sind selten. Sie sind gewöhnlich klein mit körniger oder strahlig kristallinischer Bruchfläche. Steine aus einfach saurem Kalziumphosphat sind selten. Sie sind weiss und besitzen ein schön kristallinisches Gefüge. Die Phosphatsteine sind nicht verbrennlich, das Pulver löst sich in Säuren ohne Aufbrausen und die Lösung gibt die Reaktionen der Phosphorsäure und der alkalischen Erden. Die trippelphosphathaltigen Konkremente entwickeln nach Alkalizusatz Ammoniak,

Konkremente aus kohlensaurem Kalk kommen hauptsächlich bei Pflauzenfressern vor. Steine aus Beim Menseben sind sie selten. Sie besitzen zumeist eine kreideartige Beschaffenheit und sind gewöhnlich weisslich gefärbt. Von Säuren werden sie unter Aufbrausen fast vollständig oder jedenfalls zum grössten Teil gelöst.

karbonat.

Die Zystinsteine sind selten. Sie entstehen primär, sind von wechselnder Grösse, können aber die Grösse eines Hühnereies erreichen. Sie haben eine glatte oder höckerige Oberfläche, sind weiss oder mattgelb, auf dem Bruche kristallinisch. Sie sind wenig hart, verbrennen auf einem Platinbleche fast vollständig mit bläulicher Flamme und geben die obengenannten Zystinreaktionen.

Die Xunthinsteine sind sehr selten. Sie sind ebenfalls primar, von der Grösse einer Erbse bis zu der eines Hühnereies. Sie sind mattweiss, gelbbraun oder zimtbraun, massig hart, auf dem Bruche amorph und nehmen beim Reiben Wachsglanz au. Auf dem Platinbleche verbrennen sie vollständig. Sie geben die (mit der Murexidprobe nicht zu verwechselnde) Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Die Urostealithe sind nur wenige Male beobachtet worden. In feuchtem Zustande sind sie bei Körpertemperatur weich, elastisch; getrocknet sind sie dagegen spröde mit amorpher Bruchfläche und Wachsglanz. Auf dem Platinbleche verbrennen sie mit leuchtender Flamme und entwickeln dabei einen Geruch nach Harz, Schellack oder dergleichen. Ein solches, von KRUKENBERG 1) untersuchtes Konkrement bestand aus Paraffin, von einer, von dem Patienten zum Sondieren benutzten Paraffinbongie herrührend. Vielleicht sind auch in anderen Fällen beobachtete Urostealithe eines ähnlichen Ursprunges gewesen, obwohl diejenige Substanz, aus welcher sie bestanden, nicht näher untersucht worden ist. Von HORBACZEWSKI 2) sind indersen in einem Falle Urostealithe analysiert worden, die allem Anscheine nach in der Blaze selbst gebildet waren. Die Steine enthielten 25 p. m. Wasser, 8 p. m. anorg. Stoffe, 117 p. m. in Äther unlösliche und 850 p. m. in Äther lösliche organische Stoffe, darunter 515 p. m. freie Fettsäuren, 335 p. m. Fett und Spuren von Cholesterin. Die Fettsäuren bestanden aus einem Gemische von Stearinsäure, Palmitinsäure und wahrscheinlich Myristinsäure.

stoalithe

HORBACZEWSKI 2) hat ferner auch einen Blasenstein analysiert, welcher 958,7 p. m. Cholesterin enthielt.

<sup>1)</sup> Chem, Untersuch, z. wissensch, Med. 2. Zit, nach MALYs Jahresber, 19, S. 422.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol. Chem. 18.

Fibrinkon-

Fibrinkonkremente kommen zuweilen vor. Sie bestehen aus mehr oder weniger veränderten Fibrinkoageln. Bei dem Verbrennen entwickeln sie einen Geruch nach verbranntem Horn.

Die chemische Untersuchung der Harnsteine ist von grosser praktischer Bedeutung. Damit eine solche Untersuchung wirklich belehrend werde, ist es jedoch notwendig, die verschiedenen Schichten, welche ein Harnkonkrement zusammensetzen, gesondert zu untersuchen. Zu dem Zwecke sägt man das mit Papier umwickelte Konkrement mit einer feinen Säge so durch, dass auch der Kern durchgesägt und zugänglich wird. Darauf schält man die verschiedenen Schichten ab oder man schabt - wenn der Stein aufbewahrt werden soll von jeder Schicht eine für die Untersuchung genügende Menge Pulver ab. Chemische Dieses Pulver prüft man darauf durch Erhitzen auf dem Platinbleche, wobei Unter-suchung der man jedoch nicht übersehen darf, dass einerseits wohl nie ein Konkrement ganz Harnsteine vollständig verbrennlich, und andererseits ein Konkrement wohl nie dermassen frei von organischer Substanz ist, dass es beim Erhitzen gar nicht verkohlt. Man legt also kein zu grosses Gewicht auf einen sehr unbedeutenden unverbrennlichen Rückstand oder einen sehr unbedeutenden Gehalt an organischer

Wenn das Pulver zum grossen Teil verbrennlich ist, dabei aber einen nicht unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand hinterlässt, so enthält das fragliche Pulver in der Regel harnsaure Salze mit anorganischen Stoffen ge-Chemische mengt. In einem solchen Falle zieht man die Urate mit kochendem Wasser Unter-suchung der aus und untersucht darauf das Filtrat auf Harnsäure und die zu erwartenden Harasteine. Basen. Den Rückstand prüft man nach dem folgenden Schema von HELLER, welches überhaupt, wenigstens zur orientierenden Untersuchung von Harnsteinen, sehr zweckmässig ist. Bezüglich der mehr detaillierten Untersuchung wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Substanz, sondern man sieht das Konkrement im ersteren Falle als vollständig

verbrennlich, im letzteren als unverbrennlich an.

Night verbrennlich				Verbrennlich					
Das Pulver, mit Salzsäure behandelt,			Mit Flamme		Ohne Flamme				
braust nicht  Das mässig verglimmte Pulver, mit Salzsäure behandelt			braust	In Ather und Alkohol Essignance weiss fullbar	llack beim Verbreunen.	f, Dus Pulver löst sich in ls sechsseitige Tafeln aus	ohne Aufbrausen. Der Erwärmen schön rot		lver gibt exidprob
Das native Pulver gibt mit wenig Kalilauge befeuchtet		Das native Pulve gibt kalt mit wenig Kalilauge versetzt							
Reichlich Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salz- säure. Die Lösung wird von Ammoniak kristullinisch gefällt	Kein, höchstens Spuren Anmonink. Das Pulver bist sich in Essig- säure oder Salzesture. Die Lösung wird durch Ammoniak amorph gefällt			Die Flumme gelb, anhaltend. Geruch nach verbrannten Federn, unlöslich. In Kalihauge durch Hitze löslich. Daraus durch unter Schwefelwasserstoffentwickelung	Die Flaume gelb, hell, anhaltend. Geruch nach Harz oder Schellack Das Pulver in Alkohol und Äther löslich	Die Flamme bläulieh matt, kurz brennend. Geruch eigentümlich, scharf. Das Pulver löst sich in Ammoniak und scheidet sich nach dem freiwilligen Verdunsten als sechsseitige Täfeln aus	Gibt die Murexidprobe nicht. Das Pulver löst sich in Salpetersäure ohne Aufbrausen. eingetrocknete gelbe Rückstand wird von Alkalien orange, beim Erwärmen schön ro	starke Ammonjakreaktion	keine nennenswerte Ammoniskreaktion
Trippelphosphat (gemengt mit unbestimmten Mengen Erdphosphate)	Knochenerde (phosphor- saucer Kalk und Magnesia)	Oxalsaurer Kalk	Kohlensauer Kalk	Fibria	Urostealith	Zyatin	Xauthin	Harnsaures Ammoniak	Harnsaure

## Sechzehntes Kapitel.

# Die Haut und ihre Ausscheidungen.

In dem Bau der Haut des Menschen und der Wirbeltiere gehen mehrere verschiedenartige, schon in dem Vorhergehenden abgehandelten Gewebe und Gewebsbestandteile, wie die Epidermisbildungen, das Binde- und Fettgewebe, die Nerven, Muskeln usw., ein. Von besonderem Interesse sind unter diesen die verschiedenen Horngebilde, Haare, Nägel usw., deren Hauptbestandteil, das Keratin, schon in einem vorigen Kapitel (Kap. 2) besprochen worden ist.

Die Zellen der Horngebilde zeigen je nach dem Alter derselben eine verschiedene Resistenz gegen chemische Reagenzien, besonders fixe Alkalien. Je jünger die Hornzellen sind, um so weniger widerstehen sie der Einwirkung der letzteren; mit zunehmendem Alter werden sie dagegen resistenter, und die Zellmembranen vieler Hornbildungen sind in Alkalilauge fast unlöslich. Das Keratin kommt in den Horngebilden mit anderen Stoffen, von denen es schwer zu isolieren ist, gemengt vor. Unter diesen Stoffen nehmen die Mineralbestandteile in mehreren Fällen durch ihre Menge einen hervorragenden Platz ein. Die Haare hinterlassen bei ihrer Verbrennung 5—70 p. m. Asche, welche in 1000 Teilen 230 Teile Alkalisulfat, 140 Teile Kalziumsulfat, 100 Teile Eisenoxyd und sogar 400 Teile Kieselsäure enthalten kann. Die dunklen Haare scheinen im allgemeinen, aber nicht immer, bei der Verbrennung mehr Eisenoxyd als die blonden zu liefern. Die Nägel sind reich an Kalziumphosphat und die Federn reich an Kieselsäure, die nach Drechsel. wenigstens zum Teil in organischer Bindung als ein Ester sich vorfindet.

Verhalten er Epidermisgebilde.

Ausschei-

Arsens.

Nach GAUTIER und BERTRAND<sup>2</sup>) kommt auch Arsen in den Epidermisbildungen vor. Das Arsen ist nach GAUTIER von Bedeutung für die Bildung und das Wachstum derselben, und andererseits sollen die Epidermisbildungen, Haare, Nägel, Hörner und Epidermiszellen, nach ihm für die Ausscheidung des Arsens von grosser Bedeutung sein.

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 361.

<sup>2)</sup> GAUTIER, Compt. rend. 129, 130, 131; BERTRAND, ebenda 184.

Die Haut der Evertebraten ist in einzelnen Fällen Gegenstand chemischer Untersuchung gewesen, und auch bei diesen Tieren hat man mehrere Substanzen gefunden, welche einer, wenn auch weniger eingehenden Besprechung wert sein dürften. Unter diesen Stoffen sind besonders das im Mantel der Tunikaten gefundene Tunizin und das in den Kutikulargebilden der rückgratlosen Tiere sehr verbreitete Chitin hervorzuheben.

Tunizin. Nach den Untersuchungen von AMBRONN scheint die Zellulose in dem Tierreiche bei Arthropoden und Mollusken ziemlich verbreitet vorzukommen. Als Bestandteil der Mäntel der Tunikaten ist sie schon lange bekannt, und diese animalische Zellulose wurde von Berthelot Tunizin genannt. Nach den Untersuchungen von Winterstein scheint kein bestimmter Unterschied zwischen Tunizin und vegetabilischer Zellulose zu bestehen. Beim Sieden mit verdünnter Säure liefert das Tunizin, wie FRANCHIMONT<sup>1</sup>) behauptete und WINTERSTEIN später konstatierte, Traubenzucker.

Tunizin.

Chitin ist bei Wirbeltieren nicht gefunden worden. Bei den Evertebraten soll das Chitin angeblich bei mehreren Tierklassen vorkommen; mit Sicherheit ist jedoch das echte, typische Chitin hauptsächlich nur bei den Gliedertieren, bei welchen es den organischen Hauptbestandteil der Schalen usw. darstellt, gefunden worden. Nach den Untersuchungen von Krawkow<sup>2</sup>) soll das Chitin in Schalen usw. nicht frei, sondern in Verbindung mit einer anderen, wahrscheinlich eiweissartigen Substanz vorkommen. Chitin kommt ebenfalls nach GILSON und WINTERSTEIN 3) in einigen Pilzen vor.

Chitin.

Die Zusammensetzung des Chitins ist nach Sundwik wahrscheinlich  $C_{60}H_{100}N_8O_{38} + n$  (H<sub>2</sub>O), wobei n zwischen 1 und 4 wechseln kann. Araki hat es dagegen die Zusammensetzung C<sub>18</sub>H<sub>80</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>. Nach Krawkow Zusammer zeigt Chitin verschiedener Abstammung ein ungleiches Verhalten zu Jod, und er nimmt deshalb eine ganze Gruppe von verschiedenen Chitinen an, die Aminderivate verschiedener Kohlehydrate, wie Glukose, Glykogen, Dextrine usw., sein sollen. Nach ZANDER4) dagegen soll es nur zwei Chitine geben, von denen das eine durch Jod und Chlorzink violett, das andere braun gefärbt wird.

Das Chitin wird beim Kochen mit Mineralsäuren zersetzt und liefert dabei, wie Ledderhose gezeigt hat, Glukosamin und Essigsäure. Schmiedeberg findet es deshalb wahrscheinlich, dass das Chitin eine Azetylessigsäureverbindung des Glukosamins sei. Fränkel und Kelly<sup>5</sup>) nehmen dagegen für das Chitin Spaltungs eine mehr komplizierte Zusammensetzung an. Als das am besten charakterisierte produkte. Spaltungsprodukt erhielten sie nämlich ein am Stickstoff azetyliertes Chitosamin (Glukosamin), C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N . COCH<sub>3</sub>, und als zweites Produkt Azetyldichitosamin,

<sup>1)</sup> AMBRONN, MALYS Jahresber. 20; BERTHELOT, Annal. de Chim. et Phys. 56, Compt. rend. 47; WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; FRANCHIMONT, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 12.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biologie 29.

<sup>3)</sup> GILSON, Compt. rend. 120; WINTERSTEIN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27 u. 28.

<sup>4)</sup> SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5; ARAKI, ebenda 20; ZANDER, PFLÜGERS Arch. 66.

<sup>5)</sup> LEDDERHOSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2 u. 4; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28; FRÄNKEL u. KELLY, Monatshefte f. Chem. 23.

H<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, welches dieselbe Zusammensetzung wie das Chitosan nach Arakt (vergl. unten) hat, davon aber in vielen Hinsichten wesentlich verschieden ist.

Beim Erhitzen von Chitin mit Alkali und ein wenig Wasser - auf 180° C — entsteht, wie HOPPE-SEYLER und ARAKI gezeigt haben, unter Abspaltung von Essigsäure eine neue Substanz, das Chitosan, dessen Formel nach Araki C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>, nach v. Fürth und Russo<sup>1</sup>) dagegen eher ein Multipel von C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub> sein dürfte. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das Chitosan in eine chitinähnliche Substanz übergeführt, die indessen nicht mit dem Chitin identisch ist. Das Chitosan ist in Wasser und Lauge unlöslich, wird aber von verdünnten Säuren gelöst. Von Salzsäure wird es unter Abspaltung von Essigsäure und Glukosamin zersetzt. Nach v. Fürth und Russo liefert es durch Säurespaltung 25 p. c. Essigsäure und 60 p. c. Glukosamin. Einem N-Atome entspricht annähernd 1 Molekül Essigsäure und <sup>8</sup>/<sub>4</sub> Molekül Glukosamin. Alle im Chitosanmoleküle vorhandenen Glukosaminkomplexe scheinen azetyliert zu Zu Jod oder zu Jod und Schwefelsäure verhalten sich die Chitine etwas verschieden, indem einige von ihnen rotbraun, bezw. blau oder violett, andere dagegen nicht gefärbt werden (KRAWKOW).

In trockenem Zustande ist das Chitin eine weisse, spröde Masse von der Form der ursprünglichen Gewebsbestandteile. In siedendem Wasser, in Alkohol. Äther, Essigsäure, verdünnten Mineralsäuren und verdünnten Alkalien ist es unlöslich. Von konzentrierten Säuren wird es gelöst. Von kalter konzentrierter Salzsäure wird es ohne Zersetzung gelöst, von siedender Salzsäure wird es zer-Wenn man das Chitin in konzentrierter Schwefelsäure löst, die Lösung Eigen- setzt. Wenn man das Christian siedendes Wasser eintröpfelt und dann wieder kocht, so erhält man eine Substanz (Glukosamin, Chitosamin), welche Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung reduziert.

Das Chitin kann aus Insektenflügeln oder aus Hummer- und Krebspanzern, aus den letzteren nach vorgängiger Extraktion der Kalksalze mit einer Säure, leicht hergestellt werden. Man kocht die Flügel oder Schalen mit Alkalilauge, bis sie weiss geworden sind, wäscht dann mit Wasser, darauf mit verdünnter Säure und Wasser aus und extrahiert zuletzt mit Alkohol und Äther. Löst man das so gewonnene Chitin in kalter, konzentrierter Schwefelsäure und verdünnt mit kaltem Wasser, so scheidet sich das aus der Verbindung mit dem anderen Stoffe (Eiweiss) frei gemachte, reine Chitin aus (KRAWKOW).

Hyalin nennt man den organischen Hauptbestandteil der Wand der Echinokokkuszystensäcke. In chemischer Hinsicht steht es dem Chitin nahe oder zwischen ihm und dem Eiweiss. In den älteren, mehr durchsichtigen Blasen ist es ziemlich frei von Mineralstoffen, in jüngeren Blasen soll es dagegen eine grössere Menge (16 p. c.) Kalksalze (Karbonate, Phosphate und Sulfate) enthalten. nate und Sulfate) entitation.

Die Zusammensetzung ist nach LÜCKE<sup>2</sup>)

C

H N 45,3 6,5 5,2 43,0 Für ältere Blasen Für jüngere Blasen 44,1 6,7 4,5 44,7

Durch die Abwesenheit von Schwefel wie auch durch seine Eigenschaft, beim Sieden mit verdünnter Schweselsäure eine reduzierende, gärungsfähige, rechtsdrehende Zuckerart a

Chitosan.

Hyalin.

)arstellung.

<sup>1)</sup> ARAKI l. c.; v. FÜRTH u. RUSSO, HOFMEISTERS Beiträge S.

<sup>2)</sup> VIRCHOWS Arch. 19.

grösserer Menge (50 p. c.) zu geben, unterscheidet es sich von dem Keratin einerseits und dem Eiweiss andererseits. Durch die Eigenschaft, von Kali- oder Natronlauge oder von verdünnten Säuren allmählich gelöst zu werden, wie auch durch Löslichkeit beim Erhitzen mit Wasser auf 150°C unterscheidet es sich von dem Chitin.

Die Furbstoffe der Haut und der Horngebilde sind verschiedener Art. aber nur wenig studiert. Die in dem Malpighischen Schleimnetz, besonders bei Negern, und in den Haaren vorkommenden schwarzen oder braunen Pigmente gehören zu der Gruppe von Farbstoffen, welchen man den Namen Melanine gegeben hat.

Mit diesem Namen hat man mehrere verschiedenartige, in Melanine. Haut, Haaren, Epithelzellen der Retina, Sepia, gewissen pathologischen Neubildungen, Blut und Harn bei Krankheiten vorkommende amorphe, schwarze oder braune Pigmente bezeichnet, welche in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und verdünnten Säuren unlöslich sind. Von diesen Pigmenten sind einige, wie das Melanin des Auges, das Sarkomelanin Schmiedebergs und das Pigment der melanotischen Geschwülste von Pferden, das Hippomelanin (NENCKI, Melanine. SIEBER und BERDEZ), in Alkalien schwer löslich, andere dagegen, wie der Farbstoff gewisser pathologischen Geschwülste beim Menschen, das Phymatorhusin (NENCKI und BERDEZ), in Alkalien leicht löslich. Auch die beim Sieden der Eiweissstoffe mit Mineralsäuren entstehenden, humusähnlichen Produkte. welche Schmiedeberg als *Melanoidinsäuren* bezeichnet hat, sind in Alkali ziemlich leicht löslich.

Unter den Melaninen sind einige, wie das Chorioidealpigment, schwefelfrei (LANDOLT u. a.); andere dagegen, wie das Sarkomelanin und das Pigment der Haare und Rosshaare, ziemlich reich an Schwefel (2-4 p. c.), während das in gewissen Geschwülsten und im Harne (NENCKI und BERDEZ, K. MÖRNER) gefundene Phymatorhusin sehr reich an Schwefel (8-10 p. c.) ist. Ob einige dieser Pigmente, besonders das Phymatorhusin, eisenhaltig sind oder nicht, ist eine mit Rücksicht auf die Frage, ob diese Pigmente aus dem Blutfarbstoffe entstehen, wichtige aber noch streitige Frage. Nach NENCKI und BERDEZ ist das aus melanotischen Geschwülsten von ihnen isolierte Pigment, das Phymatorhusin, nicht eisenhaltig und es soll nach ihnen nicht ein Derivat von dem Hamoglobin sein. K. MÖRNER und später auch BRANDL und L. PFEIFFER setzung de Melanine. fanden dagegen das fragliche Pigment eisenhaltig und betrachten es als ein Derivat des Blutfarbstoffes. Das von Schmiedeberg analysierte Sarkomelanin (aus einer sarkomatosen Leber) enthielt 2,7 p. c. Eisen, welches wenigstens zum Teil fest organisch gebunden war und durch verdünnte Salzsäure nicht vollständig entzogen werden konnte. Auch die durch Alkalieinwirkung aus diesem Melanin von Schmiedeberg dargestellte Sarkomelaninsäure enthielt 1,07 p. c. Das von ZDAREK und v. ZEYNEK untersuchte Sarkomelanin war ebenfalls eisenhaltig mit 0,4 p. c. Eisen. In neuerer Zeit stellte Wolff 1) aus einer

<sup>1)</sup> ZDAREK u. v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86; WOLFF, HOFMEISTERS Be: träge 5. Die Literatur über Melanine findet man sonst bei SCHMIEDEBERG, Elementarforme ciniger Eiweisskörper etc., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 89; ferner bei KOBERT. Wien Klinik 27 (1901) und SPIEGLER, HOFMEISTERS Beiträge 4.

Leber-

melanotischen Leber zwei Pigmente dar, von denen indessen das eine offenbar denaturiert war. Das andere, welches in Södalösung löslich war, enthielt 2,51 p.c. Schwefel und 2,63 p. c. Eisen, welches durch 20 prozentige Salzsäure grösstenteils abgespalten werden konnte. Aus einer anderen Leber erhielt er dagszen ein eisenfreies Melanin mit 1,67 p. c. Schwefel. Aus diesem Melanin erhielt er durch Brombehandlung einen hydroaromatischen Körper, der dem Xyliten (einem Kondensationsprodukte des Azetons) verwandt war<sup>1</sup>).

Die Schwierigkeiten, welche einer Isolierung und Reindarstellung der Melanine im Wege stehen, hat man in einigen Fällen nicht überwinden können, während es in anderen Fällen fraglich ist, ob nicht das zuletzt erhaltene Endprodukt infolge der tiefgreifenden chemischen Reinigungsprozeduren von anderer Zusammensetzung als der ursprüngliche Farbstoff gewesen sei. Unter solchen Umständen und da es offenbar eine grosse Anzahl von Melaninen verschiedener Zusammensetzung gibt, kann eine Zusammenstellung der bisher ausgeführten Analysen verschiedener Melaninpräparate hier nicht Platz finden.

Der Farbstoff oder die Farbstoffe der Menschenhaare haben einen niedrigen Stickstoffgehalt, 8,5 p. c. (Sieher), und einen wechselnden, aber hohen Schwefelgehalt, 2,71-4,10 p. c. Die reichlichen Mengen Eisenoxyd, welche bei der Verbrennung der Haare zurückbleiben, scheinen nicht den Farbstoffen zu gehören. Das Pigment der Negerhaut und der Haare fanden Abel und Davis fast ganz eisenfrei. Auch das von Spiegler aus Tierhaaren dargestellte Pigment enthielt kein Eisen.

Die Abbauprodukte der Melanine oder Melanoidine sind noch gar zu wenig bekannt, um sichere Schlüsse bezüglich des Ursprunges dieser Stoffe zu erlauben. Da es unzweifelhaft mehrere verschiedenartige Melanine gibt, kann dieser Ursprung auch ein verschiedener sein. Für die eisenhaltigen Melanine kann eine Abstammung aus dem Blutfarbstoffe nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden. Die meisten Melanine, und dies gilt auch für die bei der Eiweissspaltung mit Säuren entstehenden Melanoidine (Samuely), liefern Indol oder Skatol und eine Pyrrolsubstanz, und man kann sich deshalb mit Samuely<sup>2</sup>) vorstellen, dass die verschiedenen, im Eiweissmoleküle sieh verfindenden ehromogenen Gruppen, welche leicht aromatische und namentlich heterozyklische Kerne liefern, unter Austritt von Wasser und Aufnahme von Sauerstoff zu dunklen Produkten sich kondensieren, deren Gemenge gewisse Melanoidine darstellen.

Abstammung der Melanine.

Farbstoffe der Haure.

Man hat ferner gefunden, dass bei der Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin dunkle, melaninähnliche Produkte entstehen, die wie die tierischen Melanine in der Alkalischmelze nach Skatol riechende Substanzen liefern. Eine derartige, durch die Anwesenheit von Tyrosinase bewirkte Pigmentbildung in Mazerationen auf Haut von Fröschen und Kröten ist ebenfalls beobachtet

Melanine and Tyrosinasc.

Eine Zusammenstellung der reichhaltigen Literatur über melanotische Pigmente findet mnn bei O. v. FÜRTH in Zentralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat. 15, 1904.

<sup>2)</sup> HOPMEISTERS Beitrage 2.

worden (Gessard), und einige Forscher wie Gessard, v. Fürth und Schneider 1) sind auch geneigt, eine Muttersubstanz der Melanine in dem Tyrosin zu sehen.

Im Apschlusse an die Farbstoffe der Menschenhaut mogen auch einige, in Haut oder

Epidermisbildungen von Tieren gefundene Pigmente hier abgehandelt werden,

Die prachtvolle Farbe der Federn mehrerer Vögel rührt in gewissen Fällen von rein physikalischen Verhältnissen (Interferenzphänomenen), in anderen dagegen von Farbstoffen verschiedener Art her. Ein solcher, amorpher, rotvioletter Farbstoff ist das, 7 p. c. Kupfer enthaltende Turazin, dessen Spektrum an dasjenige des Oxyhamoglobins erinnert. Bemerkens-wert ist es, dass man nach LAIDLAW<sup>2</sup>) das Turazin oder jedenfalls ein Pigment mit dessen Farbstoffe Eigenschaften durch Sieden von Hämatoporphyrin in verdünntem Ammoniak mit ammoniakalischer Kupferlösung erhält. In den Vogelfedern hat KRUKENBERG<sup>2</sup>) eine grosse Anzahl von Farbatoffen, wie Zoonerythrin, Zoofulvin, Turakoverdin, Zoorubin, Psittakofulvin und andere, die hier nicht alle aufgezählt werden können, gefunden,

Tetronerythrin hat WURM den roten, amorphen, in Alkohol und Ather löslichen Farbstoff genannt, welcher in dem roten warzigen Flecke über dem Auge des Auerhahns und Birkhahns vorkommt und welcher auch bei den Evertebraten sehr verbreitet sein soll Tetronery-(HALLIBURTON, DE MEREJKOWSKI, MAC MUNN). In den Schalen von Krebsen und Hummern thrin. findet sich ausser dem Tetronerythrin (MAC MUNN) ein blauer Farbstoff, das Zyanokristallin, welches von Säuren wie auch von siedendem Wasser rot wird. Hümatoporphyrin soll auch nach MAC MUNN') in den Integumenten gewisser niederer Tiere vorkommen.

Bei gewissen Schmetterlingen (den Pieriden) besteht, wie HOPKINS<sup>5</sup>) gezeigt hat, das weisse Pigment der Flügeln aus Harnsäure und das gelbe aus einem Harnsäurederivate, Farbstoffe der Lepidotsäure, welche beim Erwarmen mit verdünnter Schwefelsaure eine purpurfarbene Substanz, das Lepidoporphyrin, liefert. Die gelben und roten Farbstoffe der Vanessen sind Schmetterdagegen nach v. LINDEN ) ganz anderer Art. Hier handelt es sieh nämlich um eine dem Hamoglobin vergleichbare Verbindung zwischen Eiweiss und einem Farbstoffe, welcher dem Bilirubin und Urobiliu nahe steht.

Im Anschluss an die nun genannten Farbstoffe mögen auch einige andere, bei gewissen Tieren (wenn auch nicht in den Hantbildungen) gefundene Farbstoffe hier besprochen werden.

Die Karminsäure oder der rote Farbstoff der Kochenille gibt nach Liebermann und Voswinckei. 7) bei der Oxydation Kochenillesäure, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, und Koksinsäure C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, die erstere Tri-, die letztere Ivikarbonsäure des m-Kresols. Die prachtvoll purpurfarbige Lösung des karminsauren Ammoniaks hat wie das Oxyhāmoglobia zwei Absorptionsstreifen zwischen D und E. Diese Streifen liegen jedoch näher an E und näher aneinander und sie Karmin sind weniger scharf begrenzt. Purpur nennt man das eingetrocknete, durch die Einwirkung säure und des Sonnenlichtes purpur-violett gefärbte Sekret der sogen. "Purpurdruse" in der Mantelwand einiger Murex- und Purpuraarten. Seine chemische Natur ist noch nicht erforscht worden.

Unter den übrigen bei Evertebraten gefundenen Farbstoffen sind hier zu nennen; Blanes Stentorin, Aktiniochrom, Bonellin, Polyperythrin, Pentakrinin, Antedonin, Krustaceorubin, Janthinin und Chlorophyll.

Der Hauttalg ist, frisch abgesondert, eine ölige, halbflüssige Masse, welche auf der Hautoberfläche zu einem schmierigen Talg erstarrt. Der Hauttalg ist nach RÖHMANN und LINSER ein Gemenge von dem Sekrete der Talgdrüsen and von Bestandteilen der Oberhaut. HOPPE-SEYLER hat in dem Hauttalge einen kaseinähnlichen Stoff nebst Albumin und Fett gefunden. Wirkliches

<sup>1)</sup> GESSARD, Compt. rend. 136 und Compt. rend. soc. biol. 57; v. FÜRTH u. SCHNEIDER, HOFMEISTERS Beiträge 1.

<sup>2)</sup> Journ. of Physiol, 31.

<sup>3)</sup> Vergleichend physiol. Studien, Abt. 5 und (2. Reihe) Abt. 1, S. 151, Abt. 2, S. 1 und Abt. 3, S. 128.

<sup>4)</sup> WURM, zit. nach MALYS Jahresber. 1; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 6. MEREJKOWSKI, Compt. rend. 93; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 1883 und Journ. of Physiol, 7.

<sup>5)</sup> Phil. trans, London 186.

<sup>6)</sup> PELCGERS Arch, 98.

<sup>7)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30.

Fett kommt jedoch nach RÖHMANN und LINSER nur in geringer Menge vor. Bei der Saponifikation gibt der Hauttalg ein Ol, Dermoolein, welches reich-Hauttals. lich Jod bindet, und einen anderen Stoff, das Dermozerin, welches bei 64 -65 °C schmilzt, in reichlicher Menge in Dermoidzysten sich vorfindet und vielleicht mit dem von v. ZEYNEK als Zetylalkohol bezeichneten Bestandteil dieser Zysten identisch ist. Der Gehalt an Cholesterin in dem Sekrete ist gering, und dieser Stoff rührt wesentlich von den Epidermoidalbildungen her. In der Vernix caseosa kommt Cholesterin reichlich vor. RUPPEL1), welcher in der Vernix caseosa im Durchschnitt 348,52 p. m. Wasser und 138,72 p. m. Åtherextrakt fand, hat auch das Vorkommen von Isocholesterin in ihr beobachtet.

Daran erinnernd, dass nach einer allgemein verbreiteten Ansicht das der

Pflanzenepidermis zugehörige Wachs als Schutzmittel für die inneren Teile der Früchte und Pflanzen diene, hat Liebreich?) die Vermutung ausgesprochen, dass gerade die Verbindung der fetten Säuren mit einatomigen Alkoholen als Grund der Resistenzfähigkeit des Wachses gegenüber den Glyzerinfetten anzuatte in der sehen sei. In ähnlicher Weise glaubt er, dass die Cholesterinfette im Tierreiche die Rolle eines Schutzfettes übernehmen, und es ist ihm auch gelungen, in der menschlichen Haut und den Haaren, in Vernix caseosa, Fischbein, Schildplatt, Kuhhorn, Federn und Schnäbeln mehrerer Vögel, Stacheln vom Igel und Stachelschwein, Huf und Kastanien der Pferde etc. Cholesterinfett nachzuweisen. zieht hieraus den Schluss, dass die Cholesterinfette stets in Verbindung mit der keratinösen Substanz auftreten und dass das Cholesterinfett, wie das Wachs bei den Pflanzen, zum Schutz der tierischen Oberfläche dient.

Payllaalkohol.

bolesterin-

Haut.

In der von Psylla Alni sezernierten fettartigen Schutzsubstanz hat SUNDWIK 3) den Psyllaalkohol, CasHosO, gefunden, welcher dort als Ester in Verbindung mit der Psyllasäure, C32 H65 COOH, sich vorfindet.

Das Cerumen ist ein Gemenge des Sekretes der im knorpeligen Teile des äusseren Gehörganges vorkommenden Talg- und Schweissdrüsen. Es enthält Seifen und Fett, Fettsäuren, Cholesterin und Eiweiss und enthält ausserdem einen roten, in Alkohol löslichen, bitterschmeckenden Stoff<sup>4</sup>).

Cerumen.

Praputialsekret.

Das Präputialsekret, Smegma praeputii, enthält überwiegend Fett, ferner Cholesterin und angeblich auch Ammoniakseifen, die vielleicht von zersetztem Harne herrühren. Desselben Ursprunges sind vielleicht auch die im Smegma des Pferdes gefundenen Stoffe: Hippursäure, Benzoesäure und Kalzium-

Bibergeil.

Zu dem Präputialsekrete kann auch das aus zwei eigentümlichen Drüsensäckehen in das Präputium des Bibers ausgeschiedene Bibergeil, Castoreum, gerechnet werden. Dieses ist ein Gemisch von Eiweiss, Fett, Harzen, Spuren von Phenol (flüchtigem Öl) und einem stickstofffreien, seiner Zusammensetzung nach nicht näher bekannten, aus Alkohol in vier-

<sup>1)</sup> HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 760; LINSER bei RÖHMANN, Zentralbl. f. Physiol. 19, S. 317; s. auch LINSER, Ref. ebenda 18, S. 473 aus Deutsch, Arch. f. klin, Med. 1904; RUPPEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

<sup>2)</sup> VIRCHOWS Arch. 121.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, 25 u. 32.

<sup>4)</sup> Vergl. LAMOIS (LANNOIS?) u. MARTZ, MALYS Jahresber. 27, S. 40

seitigen Nadeln kristallisierenden, in kaltem Wasser unlöslichen, in siedendem dagegen etwas löslichen Stoff, dem Kastorin.

In dem Sekrete aus den Analdrüsen der Stinktiere hat man Butylmerkaptan und Alkylsulfide gefunden (ALDRICH, E. BECKMANN)1).

Das Wollsett oder der sogen. Fettschweiss der Schase ist ein Gemenge der Sekrete der Talg- und Schweissdrüsen. In dem Wasserextrakte findet sich eine reichliche Menge von Kalium, welches an organische Säuren, flüchtige und nicht flüchtige Fettsäuren, Benzoesäure, Phenolschwefelsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Bernsteinsäure u. a. gebunden ist. Das Fett enthalt unter anderen Stoffen bisweilen, aber nicht immer, auch reichliche Mengen Atherarten von Fettsäuren mit Cholesterin und Isocholesterin. DARMSTÄDTER und LIFSCHÜTZ haben im Wollfette auch andere Alkohole und neben Myristinsäure auch zwei Oxyfettsäuren, die Lanozerinsäure, C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>, und die Lanopalmitinsäure, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, gefunden. Nach Röh-MANN<sup>3</sup>) enthält das Wollfett einen von ihm Lanozerin genannten Stoff, welcher das innere Anhydrid der obigen Lanozerinsaure ist. Das Lanozerin erhält man ohne Saponifikation durch wiederholtes Auskochen von Lanolin mit Methylalkohol, Auflösung des Ungelösten in Äther und Fällung mit Alkohol.

Wollfett.

Das Sekret der Bürzeldrüse der Enten und Gänse enthält einen kaseinähnlichen Stoff, ferner Albumin, Nuklein, Lezithin und Fett, aber keinen Zucker (DE JONGE). Der Hauptbestandteil ist nach RÖHMANN Oktadezylalkohol, C18Ha8O, welcher 40-45% des Ätherextraktes ausmacht. Die Fettsäuren sind Ölsäure, kleine Mengen Kaprylsäure, Palmitinund Stearinsäure und optische Isomeren der Laurin- und Myristinsäure. Die Fettsäuren Sekret der sind grösstenteils an den Oktadezylalkohol gebunden, und dieser entsteht wahrscheinlich durch Bürzeldrüs Reduktion von Stearinsäure oder Ölsäure. Das Sekret enthält auch eine dem Lanozerin nahestehende Substanz, von RÖHMANN Pennazerin genannt. In dem Hautsekrete von Salamandern und Kröten hat man giftige Stoffe, bezw. Samandarin (ZALESKY, FAUST), Bufidin (JORNARA und CABALI), Bufotalin und die umstrittenen Stoffe Bufonin und Bufotenin (FAUST, BERTRAND und PHISALIX)<sup>8</sup>) gefunden. Thalassin hat RICHET<sup>4</sup>) einen von ihm entdeckten, kristallisierenden, sehr giftigen Bestandteil der Fühlfäden der Seenessel genannt.

Der Schweiss. Der unverhältnismässig grösste Teil der durch die Haut ausgeschiedenen Stoffe, deren Menge als Mittel etwa 1/64 des Körpergewichtes beträgt, besteht aus Wasser. Nächst den Nieren ist auch die Haut der für die Ausscheidung des Wassers beim Menschen wichtigste Apparat. Da die Drüsen der Haut und die Nieren bezüglich ihrer Funktionen in gewisser Hinsicht einander nahe stehen, können sie auch bis zu einem gewissen Grade Stellvertreter für einander sein.

Der

Die Umstände, welche auf die Schweissabsonderung einwirken, sind sehr zahlreich, und die Menge des abgesonderten Schweisses muss dementsprechend sehr bedeutend wechseln können. Auch an den verschiedenen Stellen der Haut ist die Schweissabsonderung ungleich stark, und man hat angegeben, dass sie an den Wangen, der Innenseite der Hand und dem Unterarme wie 100:90:45 sich verhalten soll. Aus der ungleichen Stärke der Sekretion an verschiedenen absonde-Körperstellen folgt auch, dass man aus der von einem kleineren Teile der Körperoberfläche in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Schweissmenge keine Schlüsse auf die Grösse der Sekretion der ganzen Körperoberfläche ziehen

rung.

<sup>1)</sup> ALDRICH, Journ. of exp. Medic. 1; BECKMANN, MALYS Jahresber. 26, S, 566.

<sup>2)</sup> DARMSTÄDTER u. LIFSCHÜTZ, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29 u. 81; RÖHMANN, HOFMEISTERS Beiträge 5 und Zentralbl. f. Physiol. 19, S. 317.

<sup>3)</sup> DE JONGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; RÖHMANN l. c.; ZALESKI, HOPPE-SEYLER, Med.-Chem. Untersuch., S. 85; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41; JORNARA und CASALI, MALYS Jahresber. 8; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47 u. 49; BERTRAND, Compt. rend. 135; BERTRAND u. PHISALIX, ebenda.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 108.

Bei den Versuchen, die Grösse der Schweissabsonderung zu bestimmen, sucht man ausserdem im allgemeinen eine starke Sekretion hervorzurufen, und da die Drüsen wohl schwerlich längere Zeit mit derselben Energie arbeiten können, dürfte es wohl kaum berechtigt sein, aus den während einer kurzdauernden, stärkeren Sekretion abgesonderten Mengen die Menge des Sekretes pro 24 Stunden zu berechnen.

Der Schweiss, wie man ihn zur Untersuchung erhält, ist nie ganz rein,

Rigen-

Reaktion.

sondern enthält abgestossene Epidermiszellen, wie auch Zellen und Fettkügelchen aus den Talgdrüsen. Der filtrierte Schweiss ist eine klare, ungefärbte Flüssigkeit von salzigem Geschmack und einem an verschiedenen Hautpartien verschiedenen Geruch. Die physiologische Reaktion soll nach den meisten Angaben chweisees. sauer sein. Unter gewissen Verhältnissen kann jedoch auch ein alkalisch reagierender Schweiss abgesondert werden (TRUMPY und LUCHSINGER, HEUSS). Eine alkalische Reaktion kann auch von einer Zersetzung unter Ammoniakbildung herrühren. Nach einigen Forschern soll die physiologische Reaktion die alkalische sein, und eine saure Reaktion leiten diese Forscher von einer Beimengung von fetten Säuren aus der Hautsalbe her. CAMERER fand die Reaktion des menschlichen Schweisses in einigen Fällen sauer, in anderen MORIGGIA fand den Schweiss der Pflanzenfresser gewöhnlich alka-Der Pferdeschweiss reagiert lisch, den der Fleischfresser dagegen meistens sauer. nach SMITH<sup>1</sup>) stark alkalisch.

etwa 982 p. m. Die Menge der festen Stoffe ist 4,4-22,6 p. m. Die molekulare Konzentration ist ebenfalls sehr schwankend, und die Gefrierpunktsernicdrigung hängt wesentlich von dem NaCl-Gehalte ab. ARDIN-DELTEIL fand  $\Delta = -0.08 - 0.46^{\circ}$ , als Mittel 0.237°. Brieger und Diesselhorst°) fanden bei einem Gehalte des Schweisses von bezw. 2,9 7,07 und 13,5 p. m. NaCl, ⊿ gleich, bezw. 0,322°, 0,608° und 1,002°. Die organischen Stoffe sind Neutralfette, Cholesterin, flüchtige Fettsäuren, Spuren von Eiweiss - beim Pferde regelmässig nach Leclerc und Smith; beim Menschen regelmässig nach GAUBE, nach Leube<sup>8</sup>) bisweilen nach heissen Bädern, bei Morbus Brightii und nach Pilokarpingebrauch — ferner Kreatinin (CAPRANICA), aromatische Oxysäuren, Ätherschwefelsäuren von Phenol und Skatoxyl (KAST)4), bisweilen auch von

Das spez. Gewicht des Schweisses schwankt beim Menschen zwischen 1,001 und 1,010. Der Gehalt an Wasser ist 977,4-995,6 p. m., im Mittel

Bestandteile und setzung.

Indoxyl, und endlich Harnstoff. Die Menge des Harnstoffes ist von Argutinsky

<sup>1)</sup> TRÜMPY u. LUCHSINGER, PFLÜGERS Arch. 18; HEUSS, MALYS Jahresber. 22; CAMERER, Zeitschr. f. Biologie 41; MORIGGIA, MOLESCHOTT, Untersuch. zur Naturlehre 11; SMITH, Journ. of Physiol. 11. Hinsichtlich der älteren Literatur über den Schweiss vergl. man HERMANNS Handb. 5, Tl. 1, S. 421 u. 543.

<sup>2)</sup> ARDIN-DELTEIL, MALYS Jahresber, 30; BRIEGER u. DIESSELHORST, Deutsch. med. Wochenschr. 29.

<sup>3)</sup> LECLERC, Compt. rend. 107; GAUBE, MALYS Jahresber. 22; LEUBE, VIRCHOWS Arch. 48 u. 50 und Arch. f. klin. Med. 7.

<sup>4)</sup> CAPRANICA, MALYS Jahresber. 12; KAST, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11.

näher bestimmt worden. In zwei Dampfbadversuchen, in welchen im Laufe von 1/2, resp. 3/4 Stunden eine Menge von 225 bezw. 330 ccm Schweiss abgesondert wurden, fand er bezw. 1,61 und 1,24 p. m. Harnstoff. Auf den Harnstoff kamen in den zwei Versuchen von dem Gesamtstickstoffe des Schweisses bezw. 68,5 und 74,9 p. c. Aus den Versuchen von Argutinsky, wie auch aus denen von Cramer<sup>1</sup>), geht übrigens hervor, dass mit dem Schweisse ein gar nicht zu vernachlässigender Anteil des Gesamtstickstoffes zur Ausscheidung gelangen kann. Dieser Anteil betrug in einem Versuche von CRAMER bei hoher Temperatur und Schweisse kräftiger Arbeitsleistung sogar 12 p. c. und in den Untersuchungen von ZUNTZ und Mitarbeiter über die Wirkungen des Höhenklimas (vergl. Kap. 18) sogar über 13 p. c. Cramer fand auch Ammoniak in dem Schweisse. und bei Anurie in der Cholera kann Harnstoff durch die Schweissdrüsen in scleher Menge abgesondert werden, dass Kristalle davon auf der Haut sich absetzen. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Chlornatrium mit etwas Chlorkalium, Alkalisulfat und Phosphat. Das relative Mengenverbältnis derselben ist in dem Schweisse ein ganz anderes als in dem Harne (FAVRE<sup>2</sup>), Kast). Das Verhältnis ist nämlich nach Kast folgendes:

Chlor: Phosphate : Sulfate : 0,0015 : 0,1320 im Schweisse 0,009 1 im Harne 0,397

In dem Schweisse fand Kast das Verhältnis der Atherschwefelsäure zu Nach Einführung von aromatischen Subder Sulfatschwefelsäure = 1:12. stanzen nimmt die Menge der Atherschwefelsäuren in dem Schweisse nicht in demselben Grade wie in dem Harne (vergl. Kap. 15) zu.

Ätherschwefelsaure und säure.

Zucker kann bei Diabetes in den Schweiss übergehen; der Übergang von Gallenfarbstoffen in dieses Sekret ist dagegen nicht sicher bewiesen. Benzoesäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Jod, Arsen, Quecksilberchlorid und Chinin gehen in den Schweiss über. In dem Schweisse hat man ferner Harnsäure bei Gicht und Zystin bei Zystinurie gefunden.

Fremde Stoffe.

Chromhidrose hat man die Absonderung von gefärbtem Schweisse genannt. Bisweilen hat man den Schweiss von Indigo (BIZIO), von Pyozyanin oder von Ferrophosphat (COLL-MANN)<sup>3</sup>) blaugefärbt gesehen. Wahres Blutschwitzen, bei welchem Blutkörperchen durch die Drüsenmündungen austreten, ist angeblich auch beobachtet worden.

Farbiger

Der Gaswechsel durch die Haut ist beim Menschen, dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber, von sehr untergeordneter Bedeutung. Die Sauerstoffaufnahme durch die Haut, zuerst von REGNAULT und REISET bewiesen, ist äusserst gering und nach Zuelzer beträgt sie im günstigsten Falle 1/100 von der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen. Die Menge der durch die Haut, ausgeschiedenen Kohlensäure wächst mit zunehmender Temperatur (Aubert, Röhrig, FUBINI und RONCHI, BARRATT)4). Sie soll ferner im Lichte grösser als im

<sup>1)</sup> ARGUTINSKY, PFLÜGERS Arch. 46; CRAMER, Arch. f. Hygiene 10.

<sup>2)</sup> Compt, rend. 85 und Arch. génér. de Méd. (5) 2.

<sup>3)</sup> BIZIO, Wien. Sitzungsber. 89; COLLMANN, zit. nach v. GORUF-BESANEZ, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 555.

<sup>4)</sup> ZUELZER, Zeitschr. f. klin. Med. 58; AUBERT, PFLÜGERS Arch. 6; RÖHRIG, Deutsch. klin. 1872, S. 209; FUBINI und RONCHI, MOLESCHOTT, Untersuch. s. Naturlehre 12; BARRATT, Journ. of Physiol. 21.

Jaswechsel durch die Haut. Dunkel sein. Während der Verdauung ist sie grösser als im nüchternen Zustande und nach vegetabilischer Nahrung grösser als nach animalischer (Fubini und Ronchi). Die von verschiedenen Forschern für die ganze Hautoberfläche pro 24 Stunden berechneten Mengen schwanken zwischen 2,23 und 32,8 g¹). Bei einem Pferde fand Zuntz mit Lehmann und Hagemann²) für 24 Stunden eine Kohlensäureausscheidung durch Haut und Darm, die nahe 3 p. c. der Gesamtatmung entsprach. Von dieser Kohlensäuremenge kamen etwas weniger als ⁴/5 auf die Hautatmung. Nach denselben Forschern macht die Hautatmung etwa 2¹/2 p. c. der gleichzeitigen Lungenatmung aus.

<sup>1)</sup> Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 580.

<sup>2)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1894 und MALYs Jahresber. 24.

## Siebzehntes Kapitel.

## Chemie der Atmung.

Während des Lebens findet ein stetiger Austausch von Gasen zwischen dem Tierkörper und dem umgebenden Medium statt. Sauerstoff wird aufgenommen und Kohlensäure abgegeben. Dieser Austausch von Gasen, welchen man als Respiration bezeichnet, wird beim Menschen und den Wirbeltieren von den im Körper zirkulierenden Nahrungssäften, Blut und Lymphe, vermittelt, indem nämlich diese in stetigem Verkehr mit dem äusseren Medium einerseits und den Gewebselementen andererseits sich befinden. Ein derartiger Austausch von gasförmigen Bestandteilen kann überall da stattfinden, wo die anatomischen Verhältnisse kein Hindernis dafür abgeben, und sie kann beim Menschen im Darmkanale, durch die Haut und in den Lungen von statten gehen. Gaswechsel in den Lungen gegenüber ist jedoch der schon in dem Vorigen besprochene Gaswechsel im Darmkanale und durch die Haut sehr geringfügig. Aus diesem Grunde wird in diesem Kapitel nur der Gaswechsel zwischen Blut und Lungenluft einerseits und Blut, bezw. Lymphe und Geweben andererseits besprochen. Jenen bezeichnet man oft als äussere, diesen als innere Respiration.

Die Respiration

#### I. Die Gase des Blutes.

Seit den bahnbrechenden Untersuchungen von Magnus und Lothar Meyer sind die Gase des Blutes wiederholt Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen hervorragender Forscher gewesen, unter denen vor allem C. Ludwig und seine Schüler, E. Pflüger und seine Schule und Chr. Bohr zu nennen sind. Durch diese Untersuchungen ist nicht nur die Wissenschaft mit einer Fülle von Tatsachen bereichert worden, sondern es haben auch die Methoden selbst eine grössere Vervollkommnung und Zuverlässigkeit erlangt. Bezüglich dieser Methoden wie auch bezüglich der Gesetze für die Absorption der Gase von Flüssigkeiten, der Dissoziation und anderer hierher gehörigen Fragen muss jedoch, da es hier nur um eine kurzgefasste Darstellung der wichtigsten Tat-

Blutgase.

sachen sich handeln kann, auf ausführlichere Lehrbücher der Physiologie, der Physik und der gasanalytischen Methoden hingewiesen werden.

Die im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden Gase sind Sauerstoff, Kohlensäure, Stickstoff nebst Spuren von Argon, Wasserstoff, Kohlenwasserstoff und Kohlenoxyd. Der Stickstoff kommt in nur sehr kleiner Menge, im Mittel zu 1,2 Vol. Prozent, die Menge hier wie überall in dem enge des Folgenden bei 0° C und 760 mm Hg-Druck berechnet, vor. Der Stickstoff scheint im Blute wenigstens zum unverhältnismässig grössten Teil, einfach absorbiert zu sein. Er scheint, ebenso wie das Argon, keine direkte Rolle in den Lebensvorgängen zu spielen, und seine Menge scheint in dem Blute verschiedener Gefässbezirke annähernd dieselbe zu sein.

Anders verhält es sich mit dem Sauerstoffe und der Kohlensäure, deren Mengen bedeutenden Schwankungen unterliegen nicht nur in dem aus verschiedenen Gefässbezirken stammenden Blute, sondern auch infolge mehrerer Verhältnisse, wie einer verschiedenen Zirkulationsgeschwindigkeit, einer verschiedenen Temperatur, Ruhe und Arbeit usw. Der am meisten hervortretende Unterschied im Gasgehalte betrifft das arterielle und das venöse Blut.

Die Menge des Sauerstoffes im arteriellen Blute (von Hunden) beträgt im Mittel 22 Vol. Prozent (PFLÜGER). Im Menschenblut fand SETSCHENOW etwa dieselbe Menge, 21,6 Vol. Prozent. Für das Blut von Kaninchen und Vögeln hat man niedrigere Zahlen gefunden, bezw. 13,2 und 10-15 p. c. (WALTER JOLYET). Das venöse Blut hat in verschiedenen Gefässbezirken einen sehr wechselnden Gehalt an Sauerstoff. Durch Zusammenstellung einer grossen Anzahl Analysen von verschiedenen Forschern hat ZUNTZ indessen berechnet, dass das venöse Blut des rechten Herzens als Mittel 7,15 p. c. Sauerstoff weniger als das arterielle Blut enthält.

Die Menge der Kohlensäure in dem arteriellen Blute (von Hunden) ist etwa 40 Vol. Prozent (Ludwig, Setschenow, Pflüger, P. Bert, Bohr und Henriques u. a.) oder etwas darüber. In dem arteriellen Blute vom Menschen fand Setschenow 40,3 Vol. Prozent. Der Gehalt des venösen Blutes an lenge der Kohlensäure schwankt noch mehr (Ludwig, Pflüger und deren Schüler P. Bert Kohlen-MATHIEU und URBAIN u. a.). Nach den Berechnungen von ZUNTZ soll das venöse Blut vom rechten Herzen etwa 8,2 p. c. Kohlensäure mehr als das aterielle enthalten. Die mittlere Menge dürfte zu etwa 50 Vol. Prozent angeschlagen werden können. In dem Erstickungsblute fand HOLMGREN sogar 69,21 Vol. Prozent Kohlensäure<sup>1</sup>).

Der Sauerstoff ist nur zu einem kleinen Teil gelöst in dem Plasma, welches nur 0,65 p. c. Sauerstoff absorbiert. Die Hauptmenge, d. h. fast sämtlicher Sauerstoff, ist von dem Hämoglobin locker gebunden. Die Menge Sauer-

enge des Sauer-stoffes.

skure.

<sup>1)</sup> Angaben über die Mengenverhältnisse der Blutgase findet man in dem Artikel von N. ZUNTZ Die Gase des Blutes in L. HERMANNS Handb. d. Physiol. 4. Tl. 2. S. 33-43 (wo man auch ausführliche Detailangaben und die einschlägige Literatur findet) und bei BOHB in NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1, erste Hälfte 1905.

stoff, welche in dem Hundeblute enthalten ist, stimmt auch tatsächlich gut mit Bindung des derjenigen Menge überein, welche man, nach der sauerstoffbindenden Fähigkeit im Blute des Hämoglobins und der Menge des letzteren in dem Hundeblute zu urteilen, darin zu erwarten hätte. Inwieweit das kreisende arterielle Blut mit Sauerstoff gesättigt sei, ist schwierig zu entscheiden, weil stets unmittelbar nach dem Aderlasse eine Sauerstoffzehrung in demselben stattfindet. Dass es im Leben nicht ganz vollständig mit Sauerstoff gesättigt ist, scheint jedoch unzweifelhaft zu sein.

Die Kohlensäure des Blutes findet sich teils, und zwar nach den Untersuchungen von Alex. Schmidt 1), Zuntz 2) und L. Frederica 3) zu mindestens 1/s, in den Blutkörperchen und teils, und zwar zum grössten Teil, in dem Plasma, bezw, dem Serum. Nach Bohr4) kann man einen Druck von 30 mm als den ungefähren durchschnittlichen Druck der Kohlensäure im Organismus betrachten und bei einem solchen Drucke beträgt die von 100 ccm Blut physikalisch gelöste CO<sub>2</sub> 2,01 ccm. Da das Blut bei derselben Spannung etwa der Kehler 40 Vol. p. c. Kohlensäure aufnimmt, sind also etwa 5 p. c. der gesamten Blutkörper Kohlensäure einfach gelöst. Unter der Annahme, dass die Blutkörperchen etwa 1/s von dem Volumen des Blutes ausmachen, kommen von der physikalisch gelösten Kohlensäure 0,59 ccm auf die Blutkörperchen und 1,42 ccm auf das Plasma.

Da die Blutkörperchen in 100 ccm Blut, dem oben Gesagten zufolge, gegen 14 ccm CO<sub>2</sub> bei dem obigen Drucke aufnehmen, ist also nur ein kleiner Teil ihrer Kohlensäure physikalisch gelöst. Die Hauptmasse ist locker gebunden und der kohlensäurebindende Bestandteil derselben scheint einerseits das an Phosphorsäure, Oxyhämoglobin, bezw. Hämoglobin und Globulin gebundene Alkali und andererseits das Hāmoglobin selbst zu sein. Dass in den roten Blutkörperchen Alkaliphosphat in solcher Menge enthalten ist, dass es für die Kohlensäurebindung in Betracht kommen kann, ist wohl nicht zu bezweifeln, und man muss annehmen, dass aus dem Diphosphate bei einem grösseren Partiar-Bindang der drucke der Kohlensäure Monophosphat und Alkalibikarbonat entstehen, während Kohlenbei einem niedrigeren Partiardrucke der Kohlensäure die Massenwirkung der roten Blut-Phosphorsaure wieder zur Geltung kommt, so dass, unter Freiwerden von Kohlensäure, eine Rückbildung von Alkalidiphosphat stattfindet, Dass der Blutfarbstoff, besonders das Oxyhamoglobin, welches aus kohlensaurem Natron Kohlensaure im Vakuum austreiben kann, wie eine Saure sich verhält, ist allgemein angenommen, und da die Globuline ebenfalls wie Säuren sich verhalten (vergl. unten), dürften auch diese Stoffe in den Blutkörperchen als Alkaliverbindungen vorkommen. Das Alkali der Blutkörperchen muss also nach dem Gesetze der

<sup>1)</sup> Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math.-phys. Klasse. 1867.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 529.

<sup>3)</sup> Recherches sur la constitution du Plasma sanguin. 1878. S. 50, 51.

<sup>4)</sup> Bezüglich der Arbeiten von BOHR wird hier und in dem Folgenden auf das Handbuch der Physiologie des Menschen von W. NAGEL, Bd. 1, erste Halfte, hingewiesen.

Massenwirkung zwischen der Kohlensäure, der Phoephorsäure und den anderen als Säuren wirkenden Bestandteilen der Blutkörperchen — unter diesen vor allem dem Blutfarbstoffe, da das Globulin seiner geringen Menge wegen kaum von Bedeutung sein dürfte - sich verteilen. Bei grösserer Massenwirkung oder grösserem Partiardrucke der Kohlensäure muss auf Kosten des Diphosphates und der anderen Alkaliverbindungen Bikarbonat entstehen, während bei erniedrigtem Partiardrucke desselben Gases unter Entweichen von Kohlensäure das Alkalidiphosphat und die übrigen Alkaliverbindungen auf Kosten des Bikarbonates zurückgebildet werden müssen.

Das Hämoglobin soll jedoch, wie die Untersuchungen von SETSCHENOW¹) und ZUNTZ, vor allem aber von BOHR und TORUP<sup>2</sup>) gezeigt haben, selbst bei Abwesenheit von Alkali die Kohlensäure locker binden können. auch gefunden, dass die Dissoziationskurve des Kohlensäurehämoglobins mit der Kurve der Kohlensäureaufnahme, resp. Kohlensäureabgabe des Blutes wesentlich lämoglobin übereinstimmt, aus welchem Grunde Вонк und Токир dem Hämoglobin selbst und nicht seiner Alkaliverbindung eine wesentliche Bedeutung für die Kohleusäurebindung im Blute zuerkennen. Nach Bohn soll hierbei das Hämoglobin gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure in der Weise binden können, dass der Sauerstoff von dem Farbstoffkerne und die Kohlensäure von dem Eiweisskomponenten gebunden wird. Da aber nach den Untersuchungen von Zuntz<sup>3</sup>) die Verbindung des Hämoglobins mit dem Alkali erst bei einer Kohlensäurespannung von mehr als 70 mm in erheblicherem Grade gespaltet wird, kann man annehmen, dass bei den im Organismus gewöhnlichen Kohlensäuredrucken die Bindung der Kohlensäure in den Blutkörperchen nicht wesentlich durch das Alkali, sondern hauptsächlich durch das Hämoglobin geschieht.

Die Hauptmenge der Blutkohlensäure findet sich in dem Blutplasma oder dem Blutserum, was schon daraus erhellt, dass das Serum reicher an Kohlensäure als das entsprechende Blut selbst ist. Bei Auspumpungsversuchen an Blutserum hat man nun gefunden, dass die Hauptmenge der in demselben enthaltenen Kohlensäure an das Vakuum direkt abgegeben wird, während ein kleinerer Teil erst nach Zusatz von einer Säure ausgepumpt werden kann. Wie eine Säure wirken auch die roten Blutkörperchen, weshalb auch aus dem Blute alle Kohlensäure mittelst des Vakuums entfernt werden kann. Kohlensäure ist also in dem Serum fest chemisch gebunden.

Bei Absorptionsversuchen mit Blutserum hat man weiter gefunden, dass die auspumpbare Kohlensäure zu grossem Teil locker chemisch gebunden ist, und aus dieser lockeren Bindung der Kohlensäure folgt dann weiter mit Notwendigkeit, dass das Serum auch physikalisch gelöste Kohlensäure enthalten muss. Für die Bindungsform der in dem Serum, bezw. dem Plasma, enthaltenen Kohlen-

Bindungsrmen der saure

ie Kohlen

lasma und

Serum.

sinrebindung.

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Vergl. auch ZUNTZ in HERMANNS Handbuch. S. 76.

<sup>2)</sup> ZUNTZ l. c. S. 76; BOHR, MALYS Jahresber. 17; TORUP, ebenda.

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867.

säure finden sich also die folgenden drei Möglichkeiten: 1. Ein Teil der Kohlensäure ist physikalisch gelöst, 2. ein anderer Teil ist locker chemisch gebunden und 3. ein dritter Teil ist fest chemisch gebunden.

Die Menge der von Serum physikalisch gelösten Kohlensäure dürfte, da die Menge solcher Kohlensäure in dem 100 ccm Blut entsprechenden Plasma<sub>lie</sub> oben zu 1,42 ccm geschätzt wurde, höchstens etwa 2 Vol. p. c. betragen.

Physi isch ge Kohl

Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure in dem Blutserum fällt mit dem Gehalte desselben an Alkalikarbonat zusammen. Diese Menge ist indessen nicht bekannt und sie kann weder aus der durch Titrierung gefundenen Alkaliszens noch aus dem nach Einäscherung gefundenen Alkaliüberschusse berechnet werden, weil das Alkali nicht nur an Kohlensäure, sondern auch an andere Stoffe, besonders Eiweiss, gebunden ist. Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure kann auch nicht als Rest nach dem Auspumpen im Vakuum ohne Säurezusatz ermittelt werden, weil allem Anscheine nach gewisse wie Säuren wirkenden Bestandteile des Serums dabei Kohlensäure aus dem einfachen Karbonate austreiben. Die Menge der durch das Vakuum allein, ohne Säurezusatz, nicht austreibbaren Kohlensäure des Hundeblutserums betrug in den von PFLÜGER¹) ausgeführten Bestimmungen 4,9—9,3 Vol. Prozent.

ebun Kohl

Aus dem Vorkommen von einfachem Alkalikarbonat in dem Blutserum folgt selbstverständlich, dass ein Teil der auspumpbaren, locker gebundenen Kohlensäure des Serums als Bikarbonat vorkommen muss. Das Vorkommen dieser Verbindung in dem Blutserum ist auch direkt nachgewiesen worden. Auspumpungs- wie auch bei Absorptionsversuchen verhält sich indessen das Serum in anderer Weise als eine Lösung von Bikarbonat, bezw. Karbonat entsprechender Konzentration, und nur aus dem Vorkommen von Bikarbonat in dem Serum kann also das Verhalten der locker gebundenen Kohlensäure des Serums nicht erklärt werden. Mit dem Vakuum lässt sich nämlich aus dem Serum stets reichlich mehr als die Hälfte der nicht physikalisch gelösten Kohlensäure desselben entfernen, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn es bei der Auspumpung nur um den Übergang von doppelt kohlensaurem Salz in das einfach saure Salz sich handelte. Da man nun weiter ausser dem Bikarbonate keine Kohlensäureverbindung in dem Serum mit Sicherheit kennt, aus welcher die Kohlensäure bei dem Evakuieren durch einfache Dissoziation freigemacht werden könnte, so wird man zu der Annahme genötigt, dass in dem Serum neben der Kohlensäure auch andere schwache Säuren enthalten sein müssen, welche mit ihr um den Besitz des Alkalis kämpfen und im Vakuum aus einfachem Karbonate die Kohlensäure verdrängen können. Die durch Auspumpen aus dem Blutserum austreibbare Kohlensäure, welche, abgesehen von der physikalisch gelösten Menge, gewöhnlich als "locker chemisch gebundene

Loca Sebum Kohl sāu

E. PFLÜGER, Über die Kohlensäure des Blutes. Bonn 1864. S. 11. Zit. nach Z in HERMANNS Handbuch. S. 65.

Kohlensäure" bezeichnet wird, ist also nur zum Teil in dissoziierbarer lockerer Bindung enthalten; zum anderen Teil stammt sie von dem einfachen Karbonate her, aus welchem sie beim Evakuieren durch andere schwache Säuren des Serums ausgetrieben wird.

Als solche schwache Säuren hat man teils die Phosphorsäure und teils die Globuline bezeichnet. Die Bedeutung des Alkalidiphosphates für die Kohlensäurebindung ist durch die Untersuchungen von FERNET dargetan worden; aber die Menge dieses Salzes in dem Serum ist jedoch, wenigstens in gewissen Blutarten, wie z. B. im Rinderblutserum, so gering, dass sie wohl fast ohne Bedeutung sein dürfte. Bezüglich der Globuline ist SETSCHENOW der Ansicht, dass sie zwar nicht selbst wie Säuren wirken, dass sie aber mit der Kohlensäure eine rdeutung Verbindung, die Karboglobulinsäure, eingehen, welche das Alkali binden soll. tor die Nach Sertoli<sup>1</sup>), dessen Ansicht in Torup einen Verteidiger gefunden hat, sollen dagegen die Globuline selbst Säuren sein, die in dem Blutserum an Alkali In beiden Fällen würden also die Globuline, indirekt oder direkt, denjenigen Hauptbestandteil des Plasmas oder des Blutserums darstellen, welcher nach dem Gesetze der Massenwirkung mit der Kohlensäure um den Besitz des Alkalis kämpfen würde. Bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure entnimmt diese letztere dem Globulinalkali einen Teil des Alkalis und es entsteht Bikarbonat; bei niedrigem Kohlensäurepartiardrucke entweicht Kohlensäure und es wird dem Bikarbonate durch das Globulin Alkali entnommen.

Die Annahme, dass die Eiweisskörper des Blutes als kohlensäurebindende Stoffe wirksam sind, hat durch die Untersuchungen Siegfrieds?) über die Bindung der Kohlensäure durch amphotäre Aminokörper sehr an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Siegfried fand nämlich, dass Aminosäuren Kohlensäure binden und dadurch in Karbaminosäuren - Glykokoll z. B. in Karbamino-

 $\mathrm{CH_2-N-COOH}$  — übergehen können, und dass die Kohlensäure Coblenlure und ninosaure essigsäure

leicht aus diesen Verbindungen wieder abgespalten wird. In derselben Weise wie die Aminosäuren verhalten sich auch Peptone und Serumeiweissstoffe bei Gegenwart von Kalziumhydroxyd. Es werden Eiweisskarbaminosäuren gebildet und die Möglichkeit einer solchen Kohlensäurebindung muss man also ebenfalls berücksichtigen.

In dem Obigen ist das Alkali als der wesentlichste und wichtigste kohlensäurebindende Bestandteil des Blutserums bezeichnet worden. Für eine solche Auffassung spricht auch der Umstand, dass der Gehalt des Blutes an Kohlensäure mit abnehmendem Alkaligehalte desselben stark abnimmt. Ein solches Verhalten findet z. B. bei Vergiftung mit Mineralsäuren statt. So fand WALTER im Blute von Kaninchen, welchen er Salzsäure in den Magen eingeführt hatte,

Coblenindung

<sup>1)</sup> Vergl. HOPPE-SEYLERs med.-chem. Untersuch. 3. 1868.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 u. 46.

nur 2-3 Vol. Prozent Kohlensäure. In dem komatösen Stadium der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) scheint auch das Alkali des Blutes zum grossen Teil
Alkal harnruhr (Diabetes mellitus) scheint auch das Alkali des Blutes zum grossen Teil durch saure Verbindungen (β-Oxybuttersäure) gesättigt zu sein (STADELMANN, MINKOWSKI), und dem entsprechend fand MINKOWSKI 1) auch in dem Blute eines komatösen Diabetikers nur 3,3 Vol. Prozent Kohlensäure.

### Die Gase der Lymphe und Sekrete.

Die Gase der Lymphe sind dieselben wie im Blutserum und jene Flüssigkeit steht bezüglich sowohl der Mengen der verschiedenen Gase wie auch der Art der Kohlensäurebindung dem Blutserum sehr nahe. Über die Gase der Menschenlymphe liegen Untersuchungen von DAENHARDT und HENSEN 3) vor, wobei es indessen fraglich bleibt, ob die untersuchte Lymphe als eine ganz normale zu betrachten war. Die Gase normaler Hundelymphe sind zum ersten Male vom Verf.<sup>8</sup>) untersucht worden. Diese Gase enthielten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestanden aus 37,4-53,1 p. c.  $CO_{2}$  und 1,6 p. c. N bei  $0^{0}$  C und 760 mm Hg Druck berechnet. Die Kohlensäure war etwa zur Hälfte fest chemisch gebunden. Ihre Menge war in der Lymphe grösser als im Serum des arteriellen, aber kleiner als in dem des venösen Blutes.

Die auffallende Beobachtung von Buchner, dass die nach der Erstickung aufgefangene Lymphe ärmer an Kohlensäure als die des atmenden Tieres ist, erklärt ZUNTZ 1) durch die alsbald nach dem Tode in den Geweben und speziell in den Lymphdrüsen beginnende Säurebildung, durch welche ein Teil des Alkalikarbonates in der Lymphe zersetzt wird.

Die Sekrete sind mit Ausnahme des Speichels, in welchem von Pflüger und Külz beziehungsweise 0,6 und 1 p. c. Sauerstoff gefunden wurden, fast sauerstofffrei. Die Menge des Stickstoffes ist dieselbe wie im Blute und die Hauptmasse der Gase bildet die Kohlensäure. Die Menge der letzteren hängt hauptsächlich von der Reaktion, d. h. von der Menge des Alkalis ab. Dies geht namentlich aus den Analysen von PFLÜGER hervor. In einer stark alkalischen Galle fand er 19 p. c. auspumpbare und 54,9 p. c. fest gebundene, in einer neutralen Galle dagegen 6,6 p. c. auspumpbare und 0,8 p. c. fest gebundene Kohlensäure. Der alkalische Speichel ist ebenfalls sehr reich an Kohlensäure, Als Mittel aus zwei von PFLUGER ausgeführten Analysen ergab sich für den Submaxillarisspeichel des Hundes ein Gehalt von 27,5 p. c. auspumpbarer und 47,4 p. c. chemisch gebundener oder im ganzen von 74,9 p. c. Kohlensäure. In dem Parotisspeichel des Menschen fand Külz<sup>5</sup>) in maximo 65,78 p. c. Kohlen-

<sup>1)</sup> WALTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 7; STADELMANN ebenda 17; MINKOWSKI, Mitteil, a. d. med. Klinik in Königsberg 1888.

<sup>2)</sup> VIRCHOWS Arch. 87.

<sup>3)</sup> Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch., math.-phys. Klasse 28.

<sup>4)</sup> BUCHNER, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig 1876; ZUNTZ l. c. S. 85.

<sup>5)</sup> PFLÜGER, in seinem Arch. 1 u. 2; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 28. Es scheint, als wären die Zahlen von KÜLZ nicht bei 760 mm Hg, sondern bei 1 m berechnet worden.

säure, von denen 3,31 p. c. auspumpbar und 62,47 p. c. fest chemisch gebunden waren. Aus diesen und anderen Angaben über die Mengen der auspumpbaren und der chemisch gebundenen Kohlensäure in den alkalischen Sekreten folgt, dass in ihnen wenigstens nicht in merkbarer Menge irgend welche, den Eweisskörpern des Blutserums analog, d. h. als schwache Säuren, wirkende Stoffe vorkommen.

Die sauren oder jedenfalls nicht alkalischen Sekrete, Harn und Milch, enthalten dagegen bedeutend weniger Kehlensäure, die fast ihrer ganzen Menge nach auspumpbar ist und die zum Teil von dem Natriumphosphate loeker gebunden zu sein scheint. Die von PFLüger in Milch und Harn für die Gesamtkohlensäure gefundenen Zahlen waren bezw. 10 und 18,1—19,7 p. c. CO<sub>s</sub>.

Über den Gasgehalt pathologischer Transsudate liegen besondere Untersuchungen von Ewald') vor. Er fand in diesen Flüssigkeiten von Sauersteif nur Spuren oder jedenfalls nur sehr geringfügige Mengen, von dem Stickstoffe aber etwa dieselben Mengen wie im Blute. Der Gehalt an Kohlensäure war grösser als in der Lymphe (von Hunden) und in einigen Fällen sogar grösser als in dem Erstickungsblute (Hundeblut). Die Spannung der Kohlensäure war grösser als im venösen Blute. In den Exsudaten nimmt der Gehalt an Kohlensäure, namentlich an fest gebundener, mit dem Alter der Flüssigkeit zu, wogegen umgekehrt die Gesamtmenge Kohlensäure und besonders die Menge der fest gebundenen mit dem Gehalte an Eiterkörperchen abnimmt.

II. Der Gasaustausch zwischen dem Blute einerseits und der Lungenluft und den Geweben andererseits.

In der Einleitung (Kap. 1, S. 3) ist schon hervorgehoben worden, dass man heutzutage, namentlich infolge der Untersuchungen von PFLOGER und seinen Schülern, der Ansicht ist, dass die Oxydationen im Tierkörper nicht in den Flüssigkeiten und Säften verlaufen, sondern an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Es ist allerdings wahr, dass im Blute selbst Oxydationen, wenn auch in geringem Umfange, verlaufen; aber diese Oxydationen rühren, wie es scheint, wesentlich von den Formelementen des Blutes her und sie widersprechen nicht dem obigen Satze, dass die Oxydationen fast ausschliesslich in Zellen und der Hauptsache nach in den Geweben verlaufen.

Der Gaswechsel in den Geweben, den man auch als "innere Atmung" bezeichnet hat, besteht hauptsächlich darin, dass aus dem Blute in den Kapillaren Sauerstoff in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt die Hauptmasse der Blutkohlensäure aus den Geweben stammt und aus ihnen in das Blut der Kapillaren übergeht. Der Gaswechsel in den Lungen, den man als "äussere Atmung" bezeichnet hat, muss umgekehrt, wie ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, darin bestehen, dass das Blut aus der

Gasgehalt der Transsudate.

Ort derOxy-

<sup>1)</sup> C. A. EWALD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol, 1873 u. 1876.

Lungenluft Sauerstoff aufnimmt und an dieselbe Kohlensäure abgibt. schliesst natürlich nicht aus, dass in den Lungen wie in jedem anderen Gewebe eine innere Atmung, also eine Verbrennung unter Aufnahme von Sauerstoff Ausse und Kohlensäurebildung stattfindet. Nach BOHR und HENRIQUES 1) sollen die Lungen einen allerdings sehr wechselnden, aber immerhin bedeutenden Anteil an dem gesamten Stoffwechsel haben. Dieser Anteil, welcher als Mittel 33 p. c. des gesamten Stoffumsatzes beträgt und sogar bis zu über 60 p. c. desselben steigen kann, rührt nach ihnen daher, dass in den Geweben gebildete intermediäre Stoffwechselprodukte in den Lungen verbrannt werden. Zum Teil ist er wohl aber auch ein Ausdruck der von ihnen angenommenen sekretorischen Arbeit der Lungen.

Welcher Art sind nun die bei diesem doppelten Gaswechsel sich abspielenden Prozesse? Ist der Gasaustausch einfach die Folge der ungleichen Triebkri Spannung der Gase im Blute einerseits und Lungenluft, bezw. Geweben anderer- des Gase Gase im Blute einerseits und Lungenluft, bezw. Geweben andererseits? Gehen die Gase also, den Gesetzen der Diffusion entsprechend, von dem Orte des höheren Druckes zu dem des niedrigeren über oder sind hierbei auch andere Kräfte und Prozesse wirksam?

Diese Fragen fallen der Hauptsache nach mit einer anderen, nämlich mit der nach der Spannung des Sauerstoffes und der Kohlensäure im Blute, bezw. in Lungenluft und Geweben zusammen.

Der Sauerstoff kommt zum unverhältnismässig grössten Teil als Oxyhämoglobin im Blute vor, und für die Lehre von der Spannung des Sauerstoffes im Blute müssen also die Gesetze der Dissoziation des Oxyhāmoglobins von fundamentaler Bedeutung sein.

Diese Gesetze glaubte man früher durch Untersuchungen an reinen Hämoglobinlösungen ermitteln zu können, und HÜFNER?) hat an solchem Materiale sehr sorgfältige und wichtige Bestimmungen ausgeführt. Neuere Untersuchungen von Bohr 3) und seinen Schülern wie auch von Loewy und Zuntz 4) haben indessen gezeigt, dass die Verhältnisse im Blute andere als in reinen Hämoglobinlösungen sind, was wenigstens zum Teil vielleicht von einer Veränderung des Hämoglobins bei seiner Darstellung herrühren dürfte. Eine Hämoglobin-Sauerst. lösung bindet den Sauerstoff fester als das Blut, und die Dissoziationsspannung des Sauerstoffes ist also grösser im Blute als in einer Hämoglobinlösung. Stellt man die Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme des Blutes von dem Sauerstoffdrucke graphisch dar, indem man die Sauerstoffspannungen als Abszissen und die aufgenommenen Sauerstoffmengen als Ordinaten einträgt, so zeigt also die Hämoglobinlösung eine etwas flachere Sauerstoffspannungskurve als das Blut.

Die Sauerstoffspannung kann, wie Loewy 5) gezeigt hat, bei verschiedenen

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 6 und MALYS Jahresber. 27.

<sup>2)</sup> Arch, f. (Anat. u.) Physiol. 1890 u. 1894.

<sup>3)</sup> Vergl. NAGELS Handbuch und KROGH, Skand. Arch. f. Physiol. 16.

<sup>4)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904.

<sup>5)</sup> Ebends.

Individuen wechseln, und ausserdem übt, wie Bohr, Hasselbalch und Krouh') funden, die gleichzeitig anwesende CO2 einen Einfluss auf die Sauerstoffauf-Samerstoff nahme derart aus, dass bei zunehmender Kohlensäurespannung (auch innerhalb physiologischer Grenzen) die Sauerstoffaufnahme abnimmt. Die Gesetze der Sauerstoffaufnahme müssen also durch Bestimmungen am Blute selbet unter Berücksichtigung der Temperatur und der Kohlensäurespannung ermittelt werden. Eine solche, an Pferdeblut bei 38° C und konstanter Kohlensäurespannung von Kroom<sup>2</sup>) ausgeführte Reihe von Bestimmungen wird hier unten angeführt. Bei Berechnung der Zahlen in Kolonne 5 ist die bei 150 mm O-Druck chemisch gebundene Sauerstoffmenge gleich 100 gesetzt worden.

	In 100	eem Blut	Sauerstoff aufgenommen		
Spannung des Sauerstoffes in mm.	chemisch gebun- dener Sauerstoff	im Plasma ge- löster Sauerstoff	Prozent chem gebunden	in 100 cem Plasma gelöst.	
10	6,0	0,020	30,0	0.030	
20	12,9	0,041	64,7	0.061	
30	16,3	0,061	81,6	0.091	
40	18,1	0,081	90,4	0,121	
50	19,1	0,101	95,4	0,152	
60	19,5	0,121	97,6	0,182	
70	19,8	0,141	98,8	0,212	
80	19,9	0,162	99,5	0,243	
90	19,95	0,182	99.8	0,273	
150	20,0	0,303	100,0	0,455	

bindung

Aus der Tabelle ersieht man, dass selbst bei Sauerstoffspannungen, welche nur die Hälfte des Sauerstoffdruckes in der Luft betragen, das Hämoglobin zum allergrössten Teile mit Sauerstoff gesättigt ist. Die Dissoziation ist also bei 70-80 mm Druck nur wenig stärker als bei einem Drucke von 150 mm und sogar bei so niedrigem Druck wie 40-30 mm sind von der ganzen bei 150 mm chemisch aufnehmbaren Sauerstoffmenge noch 90-80 p. c. von dem Hämoglobin gehunden.

Aus diesen und anderen älteren Beobachtungen folgt, dass der Sauerstoffpartiardruck auf die Hälfte des in der atmosphärischen Luft herrschenden Druckes sinken kann, ohne dass der Sauerstoffgehalt des Blutes wesentlich beeinflusst wird. Dies stimmt auch gut mit den Erfahrungen von FRÄNKEL und GEPPERT 3) über die Wirkung des erniedrigten Luftdruckes auf den Sauerstoff-Wirkung gehalt des Blutes beim Hunde. Bei einem Luftdrucke von 410 mm Hg fanden des er sie noch den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes normal. Bei einem Luftdrucke von 378-365 mm war er ein wenig herabgesetzt, und erst bei einer Erniedrigung des Druckes auf 300 mm wurde eine bedeutende Verminderung desselben beobachtet. Als unterste Grenze des Sauerstoffdruckes in der Alveolarluft, bei welcher der Stoffumsatz qualitativ und quantitativ normal ablaufen kann, hat A. Loewy 1) einen Druck gleich 30 mm Hg gefunden.

drucken.

<sup>1)</sup> Zentralbl, f. Physiol, 17 and Skand, Arch, f. Physiol, 16.

<sup>2)</sup> Skand, Arch. J. Physiol, 16.

<sup>3)</sup> Über die Wirkungen der verdûnnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883.

<sup>4)</sup> A. LOKWY, Untersuch, über die Respiration und Zirkulation etc., Berlin (HIRSCH-WALD) 1895; ferner Zentralbl, f. Physiol, 13, S. 449 und Arch, f. (Anat. u.) Physiol, 1900.

Aus dem hohen Sauerstoff-, bezw. Oxyhamoglobingehalte des arteriellen Blutes kann man den Schluss ziehen, dass die Spannung des Sauerstoffes in dem arteriellen Blute eine verhältnismässig hohe sein muss. Auf Grund der Sauerstoff-Untersuchungen von Bert, Herter und Hüfner 1), welche teils an lebenden im Blute. Tieren und teils mit Blut oder Hämoglobinlösung experimentiert haben, setzt man auch allgemein die Spannung des Sauerstoffes im arteriellen Blute bei Körpertemperatur gleich einem Sauerstoffpartiardrucke von 75-80 mm Hg.

Nach Bohr 2) verhält sich die Sache indessen anders, und er hat bedeutend höhere Zahlen für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute erhalten.

Er experimentierte an Hunden und er liess das Blut, dessen Gerinnung durch Injektion von Peptonlösung oder Blutegelinfus verhindert wurde, durch einen, von ihm Hämataerometer genannten Apparat aus der einen durchschnittenen Karotis in die andere zurück oder aus der Arteria cruralis in die entsprechende Vena cruralis zurückfliessen. Der Apparat, welcher eine Modifikation der LUDWIGschen Stromuhr darstellt, gestattet nach BOHR einen vollständigen Austausch zwischen den Gasen des durch ihn zirkulierenden Blutes und einem in dem Apparate eingeschlossenen Gasgemeuge, dessen Zusammensetzung am Anfange des Versuches bekannt war und nach eingetretenem Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gasmischung durch Analyse ermittelt wurde. In dieser Weise wurde die Spannung des Sauerstoffes wie der Kohlensäure im zirkulierenden, arteriellen Blute bestimmt. Während der Ver- von Bohr. suche wurde auch die Zusammensetzung der Ein- und Ausatmungsluft bestimmt, die Zahl von Bohr. der Atemzüge annotiert und die Grösse des respiratorischen Gaswechsels gemessen. Um einen Vergleich zu ermöglichen zwischen den Gasspannungen im Blute und in einer Exspirationsluft, deren Zusammensetzung der unbekannten Zusammensetzung der Alveolariuft jedenfalls näher als der der gewöhnlichen Exspirationsluft stand, wurde durch besondere Rechnung die Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft in dem Augenblicke ermittelt, in welchem dieselbe die Bifurkatur der Trachea passierte. Mit der Tension der Gase in dieser "Bifurkaturluft" konnte also die Tension der Gase im Blute vergleichen werden und zwar zo, dass der Vergleich in beiden Fällen denselben Zeitraum betraf.

Als Mass für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute erhielt BOHR bei dieser Versuchsanordnung auffallend hohe Zahlen, die in den verschiedenen Versuchen zwischen 101 und 144 mm Hg-Druck schwankten. In den Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft war in 8 Fällen von 9 und Sauerstoffin den Versuchen mit Einatmung von kohlensäurehaltiger Luft in 4 Fällen von nach Bohr. 5 die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute höher als in der Bifurkaturluft. Die grösste Differenz, um welche die Sauerstoffspannung höher im Blute als in der Lungenluft war, betrug 38 mm Hg.

Gegen diese Versuche von Bohr haben HÜFNER und Fredericq3) die Einwendung gemacht, dass in den fraglichen Versuchen vollständiges Gleichgewicht zwischen der Luft in dem Apparate und den Gasen im Blute wahrscheinlich nicht eingetreten sei. FREDERICQ hat seine Einwendungen durch neue Ver-wondungen suche erhärtet, welche gegen die Beweiskraft der Bohrschen Versuche sprechen, während auf der anderen Seite Bohr nicht nur seine Versuchsanordnung verteidigt, sondern auch Fehler in den Versuchen seiner Gegner findet. Zugunsten

<sup>1)</sup> BERT, La pression barométrique Paris 1878; HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; HUFNER 1. c.

<sup>2)</sup> Skand, Arch, f. Physiol, 2 u. NAGELS Handbuch d. Physiologie.

<sup>3)</sup> HÜPNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; FREDERICQ, Zentralbl. f. Physiol. 7 und Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liège 5, 1896.

der von Bohr gefundenen hohen Zahlen sprechen auch die von HALDANE und SMITH 1) nach einem ganz anderen Prinzipe ausgeführten Untersuchungen.

Das Prinzip der Methode von HALDANE ist folgendes. Man lässt das Versuchsindividuum Luft, die eine genau bekannte, sehr kleine Menge Kohlenoxyd (0,045-0,06 p. c.) enthält, so lange atmen, bis keine weitere Absorption von Kohlenoxyd stattfindet und die, durch ein Untersuchnaren besonderes Titrationsverfahren zu bestimmende prozentige Sättigung des Hämoglobins im onHaldane arteriellen Blute mit Kohlenoxyd konstant geworden ist. Diese prozentige Sättigung ist abmith hängig von der Relation zwischen der Tension des Sauerstoffes im Blute und der, aus der Zusammensetzung der Einatmungsluft bekannten Tension des Kohlenoxydes. Wenn die letztere und die prozentige Sättigung mit Kohlenoxyd und Sauerstoff bekannt sind, lässt sich also umgekehrt die Tension des Sauerstoffes im Blute leicht berechnen,

Nach diesem Verfahren fanden nun HALDANE und Smith noch höhere Zahlen als Bohr für die Sauerstoffspannung im Blute und sie berechneten die Tension des Sauerstoffes im arteriellen Blute des Menschen zu im Mittel 38,5 p. c. einer Atmosphäre, d. h. gleich rund 293 mm Hg.

Mit den in dem Vorigen mitgeteilten, von verschiedenen Forschern gefundenen Zahlen für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute soll nun die Spannung des Sauerstoffes in der Lungenluft verglichen werden.

Über die Zusammensetzung sowohl der inspirierten atmosphärischen Luft wie auch der Exspirationsluft liegen zahlreiche Untersuchungen vor, und man kann sagen, dass diese zwei Luftarten bei 0° C und einem Drucke von 760 mm Hg als Mittel folgende Zusammensetzung in Volumprozenten haben.

usammen etzung der Respirationsluft.

	Sauerstoff	Stickstoff (+ Argon)	Kohlensäur
Atmosphärische Luft	. 20,96	79,02	<b>0,</b> 03
Exspirationsluft	. 16,03	79,59	4,38

Der Partiardruck des Sauerstoffes in der atmosphärischen Luft entspricht also bei dem mittleren Barometerstande von 760 mm einem Drucke von rund Der Verlust an Sauerstoff, den die Inspirationsluft infolge der Respiration erfährt, beträgt etwa 4,93 p. c., während die Exspirationsluft etwa hundertmal soviel Kohlensäure wie die Inspirationsluft enthält.

Die Exspirationsluft ist indessen bekanntlich ein Gemenge von Alveolarluft mit den in den Luftwegen zurückgehliebenen Resten von inspirierter Luft; und für den Gasaustausch in den Lungen kommt also in erster Linie die Zusammensetzung der Alveolarluft in Betracht. Über die Zusammensetzung der letzteren beim Menschen liegen keine direkten Bestimmungen, sondern nur ungefähre Berechnungen vor. Aus dem von VIERORDT bei normaler Respiration gefundenen mittleren Kohlensäuregehalte der Exspirationsluft, 4,63 p. c., hat Zuntz<sup>2</sup>) den wahrscheinlichen Wert des Kohlensäuregehaltes in der Alveolarluft gleich 5.44 p. c. berechnet. Wollte man, von diesem Werte ausgehend, unter der Voraussetzung, dass der Stickstoffgehalt der Alveolarluft nicht wesentlich von dem der Exspirationsluft abweicht, den Mindergehalt der Alveolarluft an Sauerstoff, der Inspirationsluft gegenüber, gleich 6 p. c. annehmen, so würde also die Alveolarluft rund 15 p. c. Sauerstoff enthalten. Da der Totaldruck der Lungenluft, nach Abzug der Wasserdampftension von etwa 50 mm, zu rund

ie Alveolarluft

<sup>1)</sup> HALDANE, Journ. of Physiol. 18; mit SMITH, ebenda 20.

<sup>2)</sup> Vergl. ZUNTZ l. c.. HERMANNS Handbuch S. 105 u. 106.

710 mm berechnet werden kann, würde also bei Menschen der Partiardruck des Sauerstoffes auf etwa 106 mm und derjenige der Kohlensäure auf etwa 45 mm anzusetzen sein.

Über die Zusammensetzung der Alveolarluft beim Hunde liegen direkte Bestimmungen von Pflüger und seinen Schülern Wolffberg und Nussbaum<sup>1</sup>) Diese Bestimmungen, welche zeigten, dass die Alveolarluft in der Tat nicht bedeutend reicher an Kohlensäure als die Exspirationsluft ist, sind mittelst des sogenannten Lungenkatheters ausgeführt worden.

Alveolar-

Das Prinzip ihres Verfahrens war folgendes. Durch Einführung eines Katheters von besonderer Konstruktion in einen Ast des einen Bronchus kann der entsprechende Lungenlappen luftdicht abgesperrt werden, während in dem anderen Lappen derselben Lunge und in der anderen Lunge die Ventilation ungehindert vor sich geht, so dass keine Kohlensäure- terisierung stauung im Blute zustande kommt. Wenn die Absperrung solange gedauert hat, dass ein der Lunge. vollständiger Ausgleich zwischen den Gasen des Blutes und der abgesperrten Lungenluft anzunehmen ist, wird durch den Katheter eine Probe dieser Lungenluft herausgenommen und analysiert.

Kathe-

WOLFFBERG und NUSSBAUM fanden in der mit dem Katheter herausgenommenen Luft im Mittel 3,6 p. c. COo. Nussbaum hat in einem Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmt. Er fand hierbei fast identische Zahlen, nämlich eine Kohlensäurespannung von 3,84 bezw. 3,81 p. c. einer Atmosphäre, was also zeigt, dass vollkommenes Gleichgewicht zwischen Blut- und Lungengasen in der abgesperrten Lungenpartie sich hergestellt hatte. Untersuchungen kann man also den Sauerstoffgehalt der Alveolarluft beim Hunde zu etwa 16 p. c. berechnen, was einem Sauerstoffpartiardrucke von rund 115 mm Hg entspricht.

Hunde.

Wenn man den Sauerstoffpartiardruck in den Alveolen 106-115 mm Hg schätzt und damit die von einigen Forschern gefundene Sauerstofftension des arteriellen Blutes, etwa 80 mm, vergleicht, so bleibt ein bedeutender Überschuss zugunsten des Druckes in den Alveolen, und die Sauerstoffaufnahme in den Lungen kann einfach nach physikalischen Gesetzen als ein Diffusionsvorgang erklärt werden. Ganz anders liegen aber die Verhältnisse, wenn man von den hohen Spannungswerten Bohrs, 101-144 mm Hg, oder den noch höheren Werten von Haldane und Smith ausgeht. Die Sauerstoff-aufnahme is spannung im Blute war hier in vielen Fällen, bei HALDANE und SMITH als Mittel bei verschiedenen Tiergattungen sogar immer, höher als die Spannung in den Lungen. In diesen Fällen kann der Übergang des Sauerstoffes aus den Lungen in das Blut nicht einfach durch eine Diffussion erklärt werden. muss deshalb nach Bohr auch eine besondere spezifische Wirkung der Lunge annehmen, und nach ihm findet neben der Diffusion auch eine sekretorische Wirkung der Lunge statt.

Sanaratoff den Lungen

Wie bezüglich der Sauerstoffaufnahme sind auch hinsichtlich der Kohlensäureabgabe die Ansichten streitig.

<sup>1)</sup> WOLFFBERG, PFLÜGERS Arch. 6; NUSSBAUM, ebenda 7.

Die Spannung der Kohlensäure im Blute ist auf verschiedene Weise von PFLUGER und seinen Schülern Wolffberg, Strassburg und Nussbaum<sup>1</sup>) bestimmt worden.

Die aerotonometrische Methode.

Kohlen-

sture im Blute.

Nach der aerotonometrischen Methode lässt man das Blut direkt aus der Arterie oder Vene durch ein Glasrohr fliessen, welches ein Gasgemenge von bekannter Zusammensetzung enthält. Ist die Spannung der Kohlensäure in dem Blute grösser als in dem Gasgemenge, so gibt das Blut an letzteres Kohlensäure ab, während es in entgegengesetztem Falle Kohlensaure aus dem Gasgemenge aufnimmt. Durch Analyse des Gasgemenges nach beendeter Blutdurchleitung lässt sich also feststellen, ob die Spannung der Kohlensäure im Blute grösser, resp. kleiner als in dem Gasgemenge gewesen ist; und durch eine hinreichend grosse Anzahl von Bestimmungen, besonders wenn der Kohlensäuregehalt des Gasgemenges von Anfang an der wahrscheinlichen Tension dieses Gases im Blute möglichst genau entsprechend gewählt wird, kann auf diese Weise die Spannung der Kohlensäure im Blute ermittelt werden.

Nach der aerotonometrischen Methode ist die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute im Mittel zu 2,8 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 21 min Hg entsprechend, von STRASSBURG bestimmt worden. In dem Blute aus dem rechten Herzen fand Nussbaum eine Kohlensäurespannung von 3,81 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 28,95 mm entsprechend. STRASSBURG, welcher an nicht tracheotomierten Hunden experimentierte, bei welchen die Ven-Tension der tilation der Lungen also weniger lebhaft war und die Kohlensäure folglich weniger leicht aus dem Blute entfernt wurde, fand in dem venösen Herzblute eine Kohlensäurespannung von 5,4 p. c. einer Atmosphäre, was einem Partiardrucke von 41,04 mm Hg gleichkommt.

Eine andere Methode besteht in der schon oben S. 707 besprochenen Katheterisation eines Lungenlappens. In der nach diesem Verfahren gewonnenen Lungenluft fanden Wolffberg und Nussbaum im Mittel 3,6 p. c. CO. Nussbaum, der, wie oben erwähnt wurde, in einem Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmte, fand die fast identischen Zahlen 3,84 bszw. 3,81 p. c.

Nach diesen Untersuchungen würde man also auch die Kohlensäureabgabe nach physikalischen Gesetzen erklären können; aber auch hinsichtlich der Kohlensäurespannung im Blute ist Bohr in seinen oben S. 705 erwähnten Versuchen zu anderen Zahlen gelangt. In elf Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft schwankte die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute von 0-38 mm Hg und in fünf Versuchen mit Einatmung von kohlensäurehaltiger Luft von 0,9-57,8 mm Hg. Ein Vergleich der Kohlensäurespannungen in dem Blute und der Bifurkaturluft ergab in mehreren Fällen einen grösseren Kohlensäuredruck in der Lungenluft als in dem Blute, und als Maximum betrug die Differenz zugunsten der Lungenluft in den Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft 17,2 mm. Da die Alveolenluft reicher an Kohlensäure als die Bifurkaturluft ist, so beweisen nach Bohn diese Versuche unzweifelhaft, dass in ihnen die Wanderung der Kohlensäure dem höheren Drucke entgegen stattgefunden hat.

Kohlensäurespannung nach Bohr.

<sup>1)</sup> WOLFFBERG, PFLÜGERS Arch. 6; STRASSBURG, ebenda; NUSSBAUM, ebenda 7.

Diesen Untersuchungen gegenüber hat indessen Frederico 1) für die Kohlensäurespannung im arteriellen Peptonblute dieselben Zahlen erhalten, die PFLÜGER und seine Schüler für normales Blut fanden. WEISGERBER<sup>2</sup>) hat ferner in Fredericas Laboratorium Versuche an Tieren, die ein kohlensäurereiches Luftgemenge respirierten, angestellt, und diese Versuche sprechen zugunsten der Pflügerschen Theorie der Atmung. In neuerer Zeit sind auch von Falloise mit dem Fredericoschen Aerotonometer Bestimmungen der Kohle Kohlensäurespannung im venösen Blute ausgeführt worden. Die Kohlensäurespannung wurde hier gleich 6 p. c. einer Atmosphäre und also nur etwas höher als von den Schülern Pflügers gefunden. Gegen diese Untersuchungen sind indessen von Bohr schwerwiegende Einwendungen erhoben worden; er hat die Prinzipien für die Konstruktion des Tonometers klargelegt und nach ihm sind die älteren Tonometerversuche nicht beweisend, indem in ihnen für einen vollständigen Ausgleich der Gasspannungen nicht hinreichend gesorgt worden war-

Für die Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen hat man auch dem Sauerstoffe eine gewisse Bedeutung zuerkennen wollen, indem man ihm nämlich eine austreibende Wirkung auf die Kohlensäure aus ihren Verbindungen im Blute zugeschrieben hat. Diese, zuerst von Holmgren gemachte Annahme hat später in WERIGO einen Vertreter gefunden. Gegen die von ihm zugunsten einer solchen Ansicht ausgeführten Versuche hat aber Zuntz sehr wichtige Einwendungen gemacht und BOHR<sup>8</sup>) hat dann später auch gezeigt, dass für die obige Annahme keine genügenden Gründe vorliegen.

Auch hinsichtlich der Kohlensäureausscheidung in den Lungen liegen also die Verhältnisse noch nicht klar, und wie man aus dem Obigen ersieht, stehen hinsichtlich des Gaswechsels in den Lungen zwei Ansichten einander gegenüber. Nach der älteren, von der Pflügerschen Schule herrührenden Ansicht geschieht der Gasaustausch einfach nach physikalischen Gesetzen und ist im grossen und ganzen ein Diffusionsprozess. Nach der Bohrschen Anschauung findet allerdings auch eine Diffusion statt; nach ihm ist aber die Lunge eine Drüse, welche die Fähigkeit Gase zu sezernieren hat, und der Gaswechsel in den Lungen ist wesentlich ein sekretorischer Vorgang. Man kann nach der Ansicht des Verfassers nicht bestreiten, dass die bisher ausgeführten Untersuchungen sehr zugunsten der Bohrschen Ansicht sprechen, und die letztere findet auch eine Stütze in der bei einigen Tieren nachweisbar vorkommenden Sekretion von Gasen.

Dass bei Tieren eine wahre Sekretion von Gasen vorkommen kann, geht unter anderem aus der Zusammensetzung und dem Verhalten der Gase in der Schwimmblase der Fische hervor. Diese Gase bestehen aus Sauerstoff und Stickstoff mit höchstens nur kleinen Mengen Kohlensäure. Bei Fischen, die in geringen Tiefen leben, ist der Sauerstoffgehalt zwar gewöhnlich nicht höher als in der Atmosphäre; bei Fischen, die in grösseren Tiefen leben, kann er Gase in dagegen nach Biot u. a. sehr beträchtlich werden und sogar über 80 p. c. betragen. MOREAU Schwin hat ferner gefunden, dass nach Entleerung der Schwimmblase mittelst Troikart nach einiger blase

<sup>1)</sup> Vergl. Fussnote 3, S. 705.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 10, S. 482; FALLOISE, vergl. MALYS Jahresber. 32.

<sup>3)</sup> HOLMGREN, Wiener Sitzungsber. 48; WERIGO, PFLÜGERS Arch. 51 u. 52; ZUNTZ, ebenda 52; BOHR, vergl. NAGELS Handbuch der Physiol.

Zeit in ihr neue Luft sich ansammelt, die viel reicher an Sauerstoff als die atmosphärische ist und deren Gehalt daran sogar auf 85 p. c. ansteigen kann. Bohr, der diese Angaben weiter geprüft und bestätigt hat, fand ferner, dass diese Gasansammlung unter dem Einflusse des Nervensystemes steht, indem sie nämlich nach Durchtrennung gewisser Zweige des Nervensvagus ausbleibt. Dass es hier um eine Sekretion und nicht um eine Diffusion von Sauerstoff sich handelt, ist offenbar. In neuerer Zeit hat auch JAEGER!) über die sekretorische Tätigkeit der Schwimmblase weitere Aufklärungen geliefert.

Nach dem oben S. 702 von der inneren Atmung Gesagten muss diese hauptsächlich darin bestehen, dass in den kapillaren Sauerstoff aus dem Blute in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt Kohlensäure aus den Geweben in das Blut übergeht.

Die Behauptung von Estor und Saint Pierre, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes in den Arterien mit der Entfernung vom Herzen abnehme, ist von Pflüger?) als irrtümlich erwiesen worden, und die Sauerstoffspannung im Blute bei dessen Eintritt in die Kapillaren muss also eine hohe sein. Für die Abgabe von Sauerstoff an die Gewebe ist die Sauerstoffspannung des Plasmas entscheidend, denn die Blutkörperchen enthalten nur einen Vorrat an Sauerstoff, welcher in dem Masse, wie die Gewebe dem Plasma Sauerstoff entziehen, wieder an das Plasma abgegeben wird. Diejenige Sauerstoffmenge, welche im Plasma gelöst den Geweben zu Gebote steht, ist also von der Sauerstoffspannung im Blute und nur indirekt durch diese von der totalen Sauerstoffmenge des Blutes abhängig. Da nun diese Gewebe fast oder ganz sauerstofffrei sind, muss also hinsichtlich des Sauerstoffes eine bedeutende Druckdifferenz zwischen Blut und Geweben bestehen. Die Möglichkeit, dass dieser Druckunterschied hinreichend ist, um den Geweben die nötige Menge Sauerstoff zuzuführen, unterliegt wohl auch keinem Zweifel.

Innere Atmung

Der Tierkörper verfügt, wie es scheint, auch über Mittel, die Sauerstoffspannung zu regulieren und zu variieren, und ein derartiges Mittel ist die in den Geweben gebildete Kohlensäure, welche nach Bohr, Hasselbalch und Krogh<sup>3</sup>) die Spannung des Sauerstoffes erhöht. Ein anderes regulierendes Moment ist nach Bohr die spezifische Sauerstoffkapazität des Blutes, worunter er das Verhältnis der maximalen Sauerstoffbindung zur Eisenmenge des Blutes oder der Hämoglobinlösung versteht.

auerstoffpannung.

Wie das aus verschiedenen Blutproben dargestellte Hämoglobin nach BOHR nicht immer auf jedes Gramm gleichgrosse Sauerstoffmengen aufnimmt, so kann nach ihm auch das Hämoglobin innerhalb der Blutkörperchen ein ähnliches Verhalten zeigen. Als spezifische Sauerstoffmenge bezeichnet BOHR 4) deshalb die Sauerstoffmenge (bei 0.0°C und 760 mm Hg-Druck gemessen), welche pro 1 g Hämoglobin von dem Blute bei + 15°C und einem Sauerstoffdruck von 150 mm Hg aufgenommen wird. Diese Menge kann nach BOHR eine verschiedene sein nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch in verschiedenen Gefässgebieten desselben Tieres, und sie kann auch experimentell — durch Aderlässe, Einstmung von sauerstoffarmer Luft oder Vergiftungen — verändert werden. Es ist nun einleuchtend, dass eine

ipezifische iauerstoffmenge.

<sup>1)</sup> BIOT, vergl. HERMANNS Handb. d. Physiol. 4, Tl. 2, S. 151; MOREAU, Compt rend. 57; BOHR, Journ. of Physiol. 15; vergl. auch HÜFNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892; JAEGER, PFLÜGERS Arch. 94.

<sup>2)</sup> ESTOR u. SAINT PIERRE bei PFLÜGER in seinem Arch. 1.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> Zentralbl. f. Physiol. 4 u. NAGELS Handbuch d. Physiol.

und dieselbe Menge Sauerstoff im Blute — sonst alles gleich — eine verschiedene Spaunung haben muss, je nachdem die spezifische Sauerstoffmeuge grösser oder kleiner ist. Die Spaunung des Sauerstoffes würde also nach BOHR ohne Änderung der Sauerstoffmenge im Blute verändert werden können, und der Tierkörper muss alzo nach BOHR über Mittel verfügen, durch welche in den Geweben ohne Änderung der im Blute vorhandenen Sauerstoffmenge die Spannung des Sauerstoffes innerhalb ganz kurzer Zeiträume variiert werden kann. Die grosse Bedeutung einer solchen Fähigkeit der Gewebe für die Respirationsvorgange ist ohne weiteres einleuchtend; aber es dürfte noch zu früh sein, über diese Angaben und Untersuchungen von BOHR ein bestimmtes Urteil abzugeben.

Bezüglich der Kohlensäurespannung in den Geweben kann man a priori annehmen, dass sie höher als in dem Blute sein muss. Dem scheint auch so zu sein. In dem Harne von Hunden und in der Galle fand STRASSBURG 1) eine Kohlensäurespannung von 9 bezw. 7 p. c. einer Atmosphäre. Derselbe Forscher hat weiter einem lebenden Hunde atmosphärische Luft in eine abge- Kohlenbundene Darmschlinge injiziert und nach kurzer Zeit eine herausgenommene Luftprobe akure in den Geweben. analysiert. Er fand eine Kohlensäurespannung von 7,7 p. c. einer Atmosphäre. Die Kohlensäurespannung in den Geweben dürfte also bedeutend grösser als in dem venösen Blute sein, und in dem Falle steht also nichts der Auffassung im Wege, dass die Kohlensäure einfach nach den Gesetzen der Diffusion aus den Geweben in das Blut hinüberdiffundiert.

Für das Studium der quantitativen Verhältnisse des respiratorischen Gaswechsels sind mehrere Methoden ersonnen worden. Hinsichtlich der näheren Details derselben muss auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden und es können hier nur einige der wichtigsten Methoden in den Hauptzügen eine kurze Erwähnung finden.

Methode von REGNAULT und REISET. Nach dieser Methode lässt man das Tier oder die Versuchsperson in einem geschlossenen Raum atmen. Die Kohlensäure entzieht man in dem Masse, wie sie gebildet wird, der Lust mittelst starker Lauge, wodurch ihre Menge auch bestimmt werden kann, während der zu ersetzende Sauerstoff in genau gemessenen Mengen kontinuierlich zugeführt wird. Diese Methode, welche also eine direkte Bestimmung sowohl nacht und des verbrauchten Sauerstoffes wie der produzierten Kohlensäure ermöglicht, ist später von Reiset. anderen Forschern, wie PFLÜGER und seinen Schülern, SEEGEN und NOWAK, HOPPE-SEYLER, ROSENTHAL und ZUNTZ 2) modifiziert worden.

Methode

Methode von Pettenkofer. Nach dieser Methode lässt man das Versuchsindividuum in einem Zimmer atmen, durch welches ein Strom atmosphärischer Lust geleitet wird. Die Menge der durchgeleiteten Luft wird genau gemessen. Da es nicht möglich ist, die ganze durchgeleitete Luft zu analysieren, so wird während des ganzen Versuches durch eine Nebenleitung ein kleiner Bruchteil dieser Luft abgeleitet, genau gemessen und bezüglich des Gehaltes an Kohlensäure und Wasser analysiert. Aus der Zusammensetzung dieser Luftportion Pettenkofer wird der Gehalt der grossen durchgeleiteten Luftmenge an Wasser und Kohlensäure berechnet. Der Sauerstoffverbrauch kann dagegen nach dieser Methode nicht direkt, soudern indirekt als Differenz berechnet werden, was ein Mangel dieser Methode ist Auf demselben Prinzipe basiert auch der grosse Respirationsapparat von SONDÉN und TIGERSTEDT, wie von ATWATER und Rosa 3).

Methode

Methode von SPECK4). Für mehr kurzdauernde Versuche an Menschen hat SPECK folgendes Verfahren angewendet. Er atmet bei durch eine Klemme geschlossener Nase durch

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 6.

<sup>2)</sup> Vergl. ZUNTZ in HERMANKS Handb. 4, Tl. 2; HOPPE-SKYLER in Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; ROSENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902; ZUNTZ, Verhandl. d. Berl. physiol. Gesellsch. 1901.

<sup>3)</sup> PETTENKOFERS Methode; vergl. ZUNTZ l. c.; SONDÉN u. TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. 6; ATWATER u. ROSA, Bull. of Dep. of Agric. U.-St. Washington Nr. 63.

<sup>4)</sup> SPECK, Physiol. des menschlichen Atmens. Leipzig 1892.

Methode on Speck.

ein Mundrohr mit zwei Darmventilen in zwei Spirometerglocken, die ein sehr genaues Ablesen der Gasvolumina gestatten. Durch das eine Ventil wird aus dem einen Spirometer Luft eingeatmet und durch das andere geht die Exspirationsluft in das andere Spirometer hinein. Durch einen von dem Ausatmungsrohre abgezweigten Gummischlauch kann ein genau gemessener Teil der Ausatmungsluft in ein Absorptionsrohr übergeleitet und analysiert werden.

Methode von ZUNTZ und GEPPERT¹). Diese von ZUNTZ und seinen Schülern im Laufe der Zeit immer mehr vervollkommnete Methode besteht in folgendem. Das Versuchsindividuum inspiriert durch eine ins Freie führende, sehr weite Zuleitung frische atmosphärische Luft, wobei die in- und exspirierte Luft durch zwei Darmventile getrennt wird (Menschen atmen bei verschlossener Nase mittelst eines aus weichem Gummi gefertigten Mundstückes, Tiere durch eine luftdicht schliessende Trachealkanüle). Das Volumen der exspirierten Luft on Zuntz ron Zuntz wird durch eine Gasuhr gemessen, ein aliquoter Teil dieser Luft wird aufgefangen und deren addeppert. Gehalt an Kohlensäure und Sauerstoff bestimmt. Da die Zusammensetzung der atmosphärischen Luft innerhalb der hier in Betracht kommenden Grenzen als konstant anzusehen ist, so lässt sich sowohl die Kohlensäureproduktion wie der Sauerstoffverbrauch leicht berechnen (vergl. hierüber die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern).

Methode

Methode

Die Methode von HANRIOT und RICHET?) zeichnet sich durch ihre Einfachheit sus. Diese Forscher lassen die gesamte Atemlust nacheinander durch drei Gasuhren gehen. Die erste misst die Menge der inspirierten Luft, deren Zusammensetzung als bekannt und konstant on Hanriot angenommen wird. Die zweite Gasuhr misst die Menge der exspirierten Lust und die dritte ad Richet. die Menge derselben Luit, nachdem sie durch einen geeigneten Apparat ihres Kohlensauregehaltes beraubt worden ist. Die Mengen der produzierten Kohlensäure und des verbrauchten Sauerstoffes lassen sich also leicht berechnen.

### Anhang.

#### Die Lungen und der Auswurf.

Ausser Eineissstoffen und den Albumoiden der Bindesubstanzgruppe hat man in den Lungen Lezithin, Taurin (besonders in der Ochsenlunge), Harn-Bestandsäure und Inosit gefunden. Poulet's) glaubt eine besondere, von ihm "Pulmoteile. weinsäure" genannte Säure in dem Lungengewebe gefunden zu haben. Glykogen kommt in der Lunge des Embryo reichlich vor, fehlt wohl auch kaum in der Lunge Erwachsener. Zu den physiologischen Bestandteilen gehören auch die proteolytischen Enzyme, welche bei der Autolyse der Lunge (JACOBY) und nach

sam sind.

Die Lunge hat stark reduzierende Eigenschaften, ein Verhalten, welches BOHR in Beziehung zu den umfangreichen Oxydationsprozessen in der Lunge setzt.

FR. MÜLLER<sup>4</sup>) auch bei der Lösung der pneumonischen Infiltrationen wirk-

l'igmente.

Das schwarze oder schwarzbraune Pigment in den Lungen von Menschen und Haustieren besteht vorzugsweise aus Kohle, die aus russhaltiger Luft stammt. Das Pigment kann aber auch zum Teil aus Melanin bestehen. Ausser der Kohle können auch andere einge-atmete staubförmige Stoffe, wie Eisenoxyd, Kieselsäure und Tonerde in den Lungen sich ablagern.

Unter den in den Lungen bei pathologischen Zuständen gefundenen Stoffen sind besonders zu nennen: Albumosen (und Peptone?) bei der Pneumonie und bei Eiterung, Glykogen, ein von Pouchet bei Phthisikern gefundenes, von dem

<sup>1)</sup> PFLÜGERS Arch. 42. Vergl. auch MAGNUS-LEVY in PFLÜGERS Arch. 55, S. 10, wo die Arbeiten von Zuntz und seinen Schülern zitiert sind.

<sup>2)</sup> Compt. rend. 104.

<sup>3)</sup> Zit. nach MALYs Jahresber. 18, S. 248.

<sup>4)</sup> JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88; MULLER, Verhandl. d. Kongress f. inn. Mediz. 1902.

Glykogen verschiedenes, schwach rechtsdrehendes Kohlehydrat und endlich auch Zellulose, die nach FREUND<sup>1</sup>) in Lungen, Blut und Eiter von Tuberkulösen vorkommen soll.

In 1000 g Mineralstoffen der normalen Menschenlunge fand C. Schmidt NaCl 130,  $K_{2}O$  13,  $Na_{2}O$  195, CaO 19, MgO 19,  $Fe_{2}O_{2}$  32,  $P_{2}O_{3}$  485, SO<sub>3</sub> 8 und Sand 134 g. Die Lungen eines 14 Tage alten Kindes enthielten nach Oidtmann<sup>2</sup>): Wasser 796,05, organische Stoffe 198,19 und anorganische Stoffe 5,76 p. m.

Der Auswurf ist ein Gemenge von den schleimigen Sekreten der Respirationswege, dem Speichel und dem Mundschleime. Infolge hiervon ist seine Zusammensetzung eine sehr verschiedene, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, wo verschiedenartige Produkte sich ihm beimengen. Die chemischen Bestandteile sind, ausser den Mineralstoffen, vor allem Muzin mit ein wenig Eiweiss und Nukleinsubstanz. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Albumosen (und Peptone?), welche wohl meistens durch Bakterienwirkung oder Autolyse entstehen (WANNER, SIMON)3), flüchtige Fettsäuren, Glykogen, CHARCOTsche Kristalle und ferner Kristalle von Cholesterin, Hämatoidin, Tyrosin, Fett und Fettsäuren, Trippelphosphat u. a. gefunden.

Der

Die Formbestandteile sind unter physiologischen Verhältnissen Epithelzellen verschiedener Art, Leukozyten, bisweilen auch rote Blutkörperchen und verschiedene Arten von Pilzen. Bei pathologischen Zuständen können elastische standteile. Fasern, spiralige, aus einer muzinähnlichen Substanz bestehende Bildungen, Fibringerinnsel, Eiter, pathogene Mikrobien verschiedener Art und die oben genannten Kristalle vorkommen.

<sup>1)</sup> POUCHET, Compt. rend. 96; FREUND, zit. nach MALYS Jahresber. 16, S. 471.

<sup>2)</sup> SCHMIDT, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lebrbuch, 4. Aufl., S. 727; OIDTMANN, ebenda 732.

<sup>3)</sup> WANNER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 75; SIMON, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49.

### Achtzehntes Kapitel.

## Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungstoffen.

Der Umsatz chemischer Energie in Wärme und mechanische Arbeit, welcher das Tierleben charakterisiert, führt, wie schon in der Einleitung hervorgehoben wurde, zu der Entstehung von verhältnismässig einfachen Verbindungen, Kohlensäure, Harnstoff u. a., welche den Organismus verlassen und welche übrigens sehr arm an Energie sind und aus diesem Grunde von keinem oder nur untergeordnetem Werte für den Körper sein können. Für das Bestehen des Lebens und des normalen Verlaufes der Funktionen ist es deshalb auch fabrungs-unumgänglich notwendig, dass zum Ersatz dessen, was verbraucht wird, neues Material dem Organismus und seinen verschiedenen Geweben zugeführt wird. Dies geschieht durch die Aufnahme von Nahrungsstoffen. Als Nahrungsstoff bezeichnet man nämlich jeden Stoff, welcher, ohne auf den Organismus eine schädliche Wirkung auszuüben, dem Körper als Kraftquelle dient oder die infolge des Stoffwechsels verbrauchten Körperbestandteile ersetzen, bezw. ihren Verbrauch verhindern oder vermindern kann.

Unter den zahlreichen, verschiedenartigen Stoffen, welche der Mensch und die Tiere mit den Nahrungsmitteln aufnehmen, können nicht alle gleich notwendig sein oder denselben Wert haben. Einige können vielleicht entbehrlich sein, andere wiederum sind unentbehrlich. Durch direkte Beobachtungen und eine reiche Erfahrung weiss man nun, dass, ausser dem für die Oxydation notwendigen Sauerstoffe, die für die Tiere im allgemeinen und den Menschen insbesondere notwendigen Nahrungsstoffe Wasser, Mineralstoffe, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette sind.

lahrungsstoffe

> Es liegt jedoch auf der Hand, dass auch die verschiedenen Hauptgruppen der notwendigen Nährstoffe für die Gewebe und Organe eine verschiedene Bedeutung haben müssen, dass also beispielsweise das Wasser und die Mineralstoffe eine andere Aufgabe als die organischen Nährstoffe haben und diese wiederum untereinander eine verschiedene Bedeutung haben müssen.

Frage von dem Bedarfe des Körpers an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen wie auch für viele andere, die Ernährung des gesunden und kranken Menschen betreffende Fragen muss deshalb auch die Kenntnis der Wirkung der verschiedenen Nahrungsstoffe auf den Stoffwechsel in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht von fundamentaler Bedeutung sein.

Zu einer solchen Kenntnis führen nur systematisch durchgeführte Beobachtungsreihen, in welchen, unter Beobachtung von dem Verhalten des Körpergewichtes, die Menge der in einem bestimmten Zeitraume aufgenommenen und Aufgabe der Unterresorbierten Nahrungsstoffe mit der Menge derjenigen Endprodukte des Stoff- auchungen. wechsels, welche in derselben Zeit den Organismus verlassen, verglichen wird. Untersuchungen dieser Art sind von mehreren Forschern, in erster Linie von BISCHOFF und VOIT, von PETTENKOFER und VOIT, von VOIT und seinen Schülern, von RUBNER und ATWATER ausgefürt worden.

Es ist also bei Untersuchungen über den Stoffwechsel unbedingt notwendig, die Ausgaben des Organismus aufsammeln, analysieren und quantitativ bestimmen zu können, um damit die Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrungsmittel zu vergleichen und den Energieumsatz zu berechnen. In erster Linie muss man also wissen, welche die regelmässigen Ausgaben des Organismus sind und auf welchen Wegen die fraglichen Stoffe den Organismus verlassen. Man muss ferner auch zuverlässige Methoden zur quantitativen Bestimmung derselben haben.

Der Organismus kann unter physiologischen Verhältnissen zufälligen oder periodischen Verlusten von wertvollem Material ausgesetzt sein. luste, welche nur bei gewissen Individuen oder bei demselben Individuum nur zu bestimmten Zeiten auftreten, können durch die Milchabsonderung, die Produktion von Eiern, die Ausleerung des Samens oder durch Menstrualblutungen periodische bedingt sein. Es liegt auf der Hand, dass solche Verluste nur in besonderen, Ausgaben. speziellen Fällen Gegenstand der Untersuchung und Bestimmung werden können.

Von der allergrössten Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel sind dagegen die regelmässigen und beständigen Ausgaben des Organismus. diesen gehören in erster Linie die eigentlichen Endprodukte des Stoffwechsels - Kohlensäure, Harnstoff (Harnsäure, Hippursäure, Kreatinin und andere Harnbestandteile) und ein Teil des Wassers. Es gehören zu den beständigen mässige und beständigen Ausgaben ferner der Rest des Wassers, die Mineralstoffe und diejenigen Ausgaben. Sekrete oder Gewebsbestandteile - Schleim, Verdauungssäfte, Hauttalg, Schweiss- und Epidermisbildungen -, welche entweder in den Darmkanal sich ergiessen oder auch von der Körperoberfläche abgesondert oder abgestossen werden und deinnach für den Körper verloren gehen.

Zu den Ausgaben des Organismus gehören auch die, mit einer wechselnden Beschaffenkeit der Nahrung ihrer Menge und Zusammensetzung nach wechselnden, teils unverdaulichen, teils verdaulichen aber unverdauten, in den Darmausleerungen enthaltenen Reste der Nahrungs- Reste der mittel. Wenn auch diese Reste, welche nie resorbiert worden und folglich nie Bestandteile Nahrung im Darme. der tierischen Säfte oder Gewebe gewesen sind, nicht zu den Ausgaben des Organismus im eigentlichen Sinne gerechnet werden können, so ist jedoch ihre quantitative Bestimmung bei Stoffwechselversuchen für gewisse Fälle unumgänglich notwendig.

beständigen Ausgaben

Die Bestimmung der beständigen Verluste ist zum Teil mit grossen Schwierigkeites verbunden. Die durch abgestossene Epidermisbildungen, durch die Absonderung des Sekretes der Talgdrüsen usw. bedingten Ausgaben lassen sich schwerlich quantitativ gennu bestimmen und sie müssen deshalb auch - was in Anbetracht ihrer geringen Menge ohne nennensweren Schaden geschehen kann - bei quantitativen Stoffwechselversuchen ausser acht gelassen werdes. Schwierig- Ebensowenig können die im Darminhalte vorkommenden, mit den Exkrementen den Körpe keiten bei verlassenden Bestandteile des Schleimes, der Galle, des Pankreas- und Darmsaftes usw. 700 der Bestim- dem übrigen Darminhalte getrennt und gesondert quantitativ bestimmt werden. Die Unsicherheit, welche, der nun angedeuteten Schwierigkeiten wegen, den bei Stoffwechselversuchen fundenen Zahlen anhaftet, ist jedoch denjenigen Schwankungen gegenüber, welche durch verschiedene Individualität, verschiedene Lebensweise, verschiedene Nahrung usw. bedingt werden, sehr gering. Für die Grösse der beständigen Ausgaben des Mensehen können deshalb auch keine allgemein gültigen, sondern nur ungefähre Werte angegeben werden.

Durch Zusammenstellung der von verschiedenen Forschern gefunderen Zahlen kann man für einen erwachsenen Mann von 60-70 Kilo Körpergewicht bei gemischter Kost pro 24 Stunden etwa folgende Ausgaben berechnen.

Grösse der Ausgaben Menschen.

der Gesamt

ausgaben auf ver-

Organe.

Wasser										2500-3500	2
Salze (mit dem Harne)										20 30	
Kohlensaure										750- 900	
Harnstoff	-					-				20- 40	
Sonstige stickstoffhalt	ig	e H	arn	bes	tan	dt	eil	e	-	2- 5	
Feste Stoffe in den f	Ext	rei	men	ten		1	16	-		20- 50	

Diese Gesamtausgaben verteilen sich auf die verschiedenen Exkretionswege in folgender ungefährer Weise, wobei jedoch nicht zu übersehen ist, dass diese Verteilung unter verschiedenen äusseren Verhältnissen in hohem Grade wechseln kann. Durch die Atmung werden etwa 32 p. c., durch die Haut-Verteilung-ausdünstung 17 p. c., mit dem Harne 46-47 p. c. und mit den Exkrementen 5-9 p. c. ausgeschieden. Die Ausscheidung durch Haut und Lungen. die man unter dem Namen "Perspiratio insensibilis" bisweilen von den sichtbaren Ausscheidungen durch Nieren und Darm unterscheidet, würde als im Mittel etwa 50 p. c. der gesamten Ausscheidungen betragen. Diese, nun angeführten relativen Mengenverhältnisse können jedoch infolge des bei verschiedenen Gelegenheiten sehr wechselnden Wasserverlustes durch Haut und Nieren sehr bedeutend schwanken.

Die stickstoffhaltigen Exkretbestandteile bestehen hauptsächlich aus Hamstoff, bezw. Harnsäure bei gewissen Tieren, und den übrigen stick stoffhaltigen Harnbestandteilen. Der Stickstoff verlässt also zum unverhältnismässig grössten Teil den Körper durch den Harn; und da die stickstoffhaltigen Harnbestandteile Endprodukte der Eiweissumsetzung im Organismus sind, so lässt sich, wenn man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff zu rund 16 p. c. annimmt, durch Multiplikation des Harnstickstoffes mit dem Koeffizienten 6,25 (100/16 = 6,25) die entsprechende Eiweissmenge berechnen.

Harmatick stoff.

> Eine andere Frage ist jedoch die, ob der Stickstoff den Körper nur mit dem Harne oder auch auf anderen Wegen verlässt. Dieses letztere ist regelmässig der Fall. Die Darmausleerungen enthalten stets etwas Stickstoff, welcher. wie in dem Vorigen (Kap. 9) betont wurde, zwar zum Teil von nicht resorbierten Resten der Nahrung, grösstenteils aber und hisweilen fast ausschliesslich von Epithel- und Sekretbestandteilen herrührt. Unter solchen Umständen ist es offenbar, dass der von dem Verdauungskanale und den Verdauungssäften

stammende Teil des Stickstoffes in den Exkrementen nicht durch eine, ein für allemal gültige, exakte Zahl angegeben werden kann. Er muss vielmehr nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum je nach der mehr oder weniger lebhaften Sekretion und Resorption wechseln können. Man hat indessen diesen Teil des Exkrementstickstoffes zu bestimmen versucht, und man hat dabei gefunden, dass er bei stickstofffreier oder fast kanale und den Verstickstofffreier Nahrung beim Menschen pro 24 Stunden in abgerundeter Zahl dauungs-säften her etwas weniger als 1 g beträgt (RIEDER, RUBNER). Selbst bei solcher Nahrung führender Stickstoff. nimmt indessen die absolute Stickstoffausscheidung im Kote mit der Menge der Nahrung, infolge der lebhafteren Verdauungsarbeit, zu (Tsuboi)1) und ist grösser als beim Hungern. Bei Beobachtungen an dem Hungerkünstler CETTI fand MÜLLER<sup>2</sup>) in 24 Stunden nur 0,2 g aus dem Darmkanale stammenden Stickstoff.

dauungs-

Die Menge Stickstoff, welche unter normalen Verhältnissen durch Haare und Nägel, mit der abgeschuppten Haut und mit dem Schweisse den Körper verlässt, kann man nicht genau bestimmen. Sie ist aber meistens so geringfügig, dass sie ausser acht gelassen werden kann. Beim starken Schwitzen muss dagegen die Stickstoffausscheidung auf diesem Wege unbedingt mit berücksichtigt werden.

Man ist in früherer Zeit der Ansicht gewesen, dass bei Menschen und Fleischfressern eine Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff durch Haut und Stickstoff-Lungen stattfinde und dass infolge hiervon bei einem Vergleiche des Stickstoffes der Nahrung mit dem des Harnes und des Kotes ein Stickstoffdefizit in den sichtbaren Ausscheidungen sich vorfinden würde.

Diese Frage ist Gegenstand streitiger Ansichten und zahlreicher Untersuchungen gewesen<sup>8</sup>). Durch diese Untersuchungen hat die obige Annahme als nicht hinreichend begründet sich erwiesen, und es haben ferner mehrere Forscher, wie Pettenkofer und Voit, Gruber ) und andere, durch Beobachtungen an Menschen und Tieren gezeigt, dass man durch passende Menge und Beschaffenheit der Nahrung den Körper in Stickstoffgleichgewicht, d. h. in den Zustand Stickstoffversetzen kann, in welchem die Menge des im Harn und Kot erscheinenden etiert nicht. Stickstoffes der Menge des Stickstoffes in der Nahrung gleich oder fast gleich Nunmehr nimmt man wohl auch mit Voit allgemein an, dass ein Stickstoffdefizit nicht existiert oder jedenfalls so geringfügig ist, dass man es bei Stoffwechseluntersuchungen ausser acht lassen kann. Bei Untersuchungen über

<sup>1)</sup> RIEDER, Zeitschr. f. Biologie 20; RUBNER, ebenda 15; TSUBOI, ebenda 85.

<sup>2)</sup> Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches, Berl. klin. Wochenschr, 1887.

<sup>8)</sup> Vergl. hierüber REGNAULT u. REISET, Annal. d. Chim. et Phys. (3) 26 und Annal. d. Chem. u. Pharm. 78; SEEGEN u. NOWAK, Wien. Sitzber. 71 und PFLÜGERS Arch. 25; PETTENKOFER u. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 16; LEO, PFLÜGERS Arch. 26.

<sup>4)</sup> PETTENKOFER u. VOIT in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1; GRUBER, Zeitschr. f. Biologie 16 u. 19.

den Eiweissumsatz im Körper hat man also gewöhnlich nur nötig, den Stickstoff in Harn und Kot zu berücksichtigen, wobei zu beachten ist, dass der Harnstickstoff ein Mass der Grösse der Eiweisszersetzung im Körper ist, wahrend der Kotstickstoff (nach Abzug von etwa 1 g bei gemischter Kost) als Mass des nicht resorbierten Anteiles des Nahrungsstickstoffes betrachtet wird. Der Stickstoff sowohl der Nahrung wie der Exkrete wird gewöhnlich nach dem Karlbahluschen Verfahren bestimmt.

Bei der Oxydation des Eiweisses im Organismus wird der Schwefel der Proteinsubstanzen grösstenteils zu Schwefelsäure oxydiert, und daher rührt e. dass die beim Menschen nur in geringem Grade von den Sulfaten der Nahrung herrührende Schwefelsäureausscheidung durch den Harn der Stickstoffausscheidung ziemlich gleichen Schritt hält. Berechnet man den Gehalt des Eiweises an Stickstoff und Schwefel zu rund 16, bezw. 1 p. c., so wird das Verhältnis zwischen dem Stickstoffe des Eiweisses und der bei der Verbrennung des lettteren entstehenden Schwefelsäure, H,SO, = 5,2:1 oder etwa dasselbe wie im Harne (vergl. S. 620). Die Bestimmung der durch den Harn ausgeschiedenen Menge Schwefelsäure liefert also ein wichtiges Mittel, die Grösse der Eiweisszersetzung zu kontrollieren, und eine solche Kontrolle ist besonders wichtig in den Fällen, in welchen man die Einwirkung anderer stickstoffhaltigen, nicht eiweissartigen Stoffe auf die Eiweisszersetzung studieren will. Eine Bestimmung des Stickstoffes allein kann nämlich in solchen Fällen selbstverständlich nicht genügend sein. Ein ganz sicheres Mass der Grösse der Eiweisszersetzung kann jedoch die Harnschwefelsäure nicht werden, weil einerseits die verschiedenen Proteinsubstanzen einen ziemlich ungleichen Schwefelgehalt haben und andererseits auch ein wechselnder Teil des Schwefels in den Harn als sog. neutraler Schwefel übergeht.

Ausscholdung von Schwefel und Stickstoff.

Schwefel-

scheidung

infulge der

Bei Stoffwechseluntersuchungen muss also der gesamte Schwefel sowohl im Harne wie in den Fäzes bestimmt werden. Der Schwefel des zerfallenden Eiweisses wird nach v. Wendt schneller als der Stickstoff ausgeschieden und das Verhalten des Schwefels gibt deshalb nach ihm ein sichereres Bild der zeitlichen Eiweisszersetzung als das des Stickstoffes. Dies ist um so mehr zu beachten, als nach Falta<sup>1</sup>) nicht nur die Ausscheidung des einer bestimmten Eiweissmenge entsprechenden Stickstoffes mehrere Tage dauert, sondern auch die Hauptmenge dieses Stickstoffes beim Menschen nach Aufnahme von verschiedenen Eiweisskörpern verschieden rasch ausgesondert wird.

Ausser Lezithinen und anderen Phosphatiden nimmt der Körper mit der Nahrung sowohl Pseudonukleine wie echte Nukleine auf, und diese können mehr oder weniger vollständig aus dem Darmkanale resorbiert und dann assimiliert werden (Gumlich, Sandmeyer, Marcuse, Röhmann und Steinitz, Loewi u. a.)<sup>2</sup>).

<sup>1)</sup> v. WENDT, Skund, Arch. f. Physiol. 17; FALTA, Deutsch, Arch. f. klin. Med. 86.

<sup>2)</sup> Hierüber wie bezüglich der Untersuchungen über den Phosphorstoffwechsel und der dabei in Betracht kommenden Methoden vergl. man namentlich STEINITZ, PFLÜGERS Arch. 72; ZADIK, ebenda 77; LEIPZIGER, ebenda 78; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26 und Ehre-

Auf der anderen Seite werden auch phosphorhaltige Proteinsubstanzen, Lezithine und Phosphatide, innerhalb des Körpers zersetzt und deren Phosphor wird dabei Phosphors. hauptsächlich als Phosphorsäure, zum Teil auch als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden (vergl. Kap. 15, S. 617). Aus diesen Gründen sind auch für viele Fälle Untersuchungen über den Stoffwechsel des Phosphors von grosser Wichtigkeit.

Findet man bei einem Vergleiche zwischen dem Stickstoffe der Nahrung einerseits und dem des Harnes und Kotes andererseits einen Überschuss auf der Seite des ersteren, so deutet man dies dahin, dass der Körper seinen Vorrat an stickstoffhaltiger Substanz vermehrt hat. Enthalten dagegen Harn und Kot eine grössere Menge Stickstoff als die in derselben Zeit aufgenommene Nahrung, so bedeutet dies, dass der Körper einen Teil seines Stickstoffes abgegeben, oder, wie man sagt, einen Teil seines eigenen Eiweisses zersetzt hat. Aus der Menge des Stickstoffes kann man, wie oben angegeben, durch Multiplikation mit 6,25 Der Stickdie entsprechende Menge Eiweiss berechnen 1). Gebräuchlich ist es auch, nach stoff als Mass der dem Vorschlage Voits, den Harnstickstoff nicht in zersetztes Eiweiss, sondern Eiweissin zersetzte Muskelsubstanz, in Fleisch, umzurechnen. Man berechnete hierbei früher den Gehalt des mageren Fleisches an Stickstoff zu im Mittel 3,4 p. c., in welchem Falle je 1 g Harnstickstoff in abgerundeter Zahl etwa 30 g Fleisch entsprechen würde. Die Annahme von 3,4 p. c. Stickstoff im mageren Fleische ist indessen eine willkürliche, und die Relation N: C im Eiweiss des trockenen Fleisches, welche für gewisse Stoffwechselversuche von grosser Bedeutung ist, wird von verschiedenen Forschern verschieden, gleich 1:3,22-1:3,68, angegeben. ARGUTINSKY fand in dem vollständig entfetteten Ochsenfleische nach Abzug des Glykogens die Relation gleich 1:3,24 (vergl. Kap. 11).

Der Kohlenstoff verlässt zum unverhältnismässig grössten Teil den Körper als Kohlensäure, welche hauptsächlich durch Lungen und Haut entweicht. Rest des Kohlenstoffes wird in organischen, kohlenstoffhaltigen Verbindungen durch Harn und Kot ausgeschieden, in welchen die Menge des Kohlenstoffes elementaranalytisch bestimmt werden kann. Oft hat man sich hierbei damit begnügt, den Kohlenstoffgehalt des Harnes nach der Relation N: C = 1:0,67 im Harne. Dies scheint aber nicht ohne weiteres zulässig zu sein, denn zu berechnen. diese Relation wechselt und hängt nach TANGL, PFLÜGER, LANGSTEIN und STEINITZ<sup>2</sup>) von der Art der Ernährung ab. TANGL hat gezeigt, dass je kohle-

LICH, Inaug.-Diss., Breslau 1900; LOEWI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45. Über die Resorption des Kaseins vergl. man PODA, PRAUSNITZ, MICKO u. P. MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie 89. Die Literatur über Phosphorstoffwechsel findet man bei ALBU und NEUBERG, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels, Berlin 1906.

<sup>1)</sup> Bei Berechnung des Eiweissumsatzes aus dem Stickstoffgehalte des Harnes darf man jedoch nicht übersehen, dass in der Nahrung oft stickstoffhaltige Extraktivstoffe vorkommen, deren Stickstoff nicht in Eiweiss umgerechnet werden darf und für den man also, wenn nötig, eine entsprechende Korrektion machen muss,

<sup>2)</sup> TANGL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd.; PFLUGER in seinem Arch. 79; LANGSTEIN u. STEINITZ, vergl. Zentralbl. f. Physiol. 19.

hydratreicher die Nahrung ist, um so mehr Kohlenstoff und damit auch Verbrennungswärme pro 1 g N im Harne enthalten sind. So fand er pro 1 g Stickstoff im Harne: bei fettreicher Kost 0,747 g Kohlenstoff und 9,22 Kalorien; bei kohlehydratreicher Kost fand er 0,963 g C und 11,67 Kal.

Die Menge der gasförmig ausgeschiedenen CO, bestimmt man mittelst des Pettenkoferschen Respirationsapparates oder nach anderen Methoden. Durch Multiplikation der gefundenen Menge Kohlensäure mit 0,273 kann man dann daraus die Menge des als CO, ausgeschiedenen Kohlenstoffes berechnen. Vergleicht man die Gesamtmenge des auf verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Kohlenstoffes mit dem Kohlenstoffgehalte der Nahrung, so gewinnt man einen Einblick in den Umsatz der kohlenstoffhaltigen Verbindungen. Ist die Menge des Kohlenstoffes grösser in der Nahrung als in den Exkreten, so ist der entsprechende Kohlenstoffbetrag zum Ansatz gekommen, während die Differenz wenn sie in entgegengesetzter Richtung ausfällt, einen entsprechenden Verlust an Körpersubstanz anzeigt.

Zur Ermittelung der Natur der hierbei zum Ansatz gekommenen, resp. verloren gegangenen Substanz, ob sie aus Eiweiss, Fett oder Kohlebydraten bestehe.

Berechnung der Grösse

Kohlen-

geht man von der Gesamtstickstoffmenge der Ausscheidungen aus. Aus dieser Stickstoffmenge lässt sich die entsprechende Menge Eiweiss berechnen, und da der mittlere Kohlenstoffgehalt des Eiweisses ebenfalls bekannt ist, so kann die ungefähre Kohlenstoffmenge, welche dem zersetzten Eiweisse entspricht, ermittelt werden. Ist die so gefundene Menge Kohlenstoff kleiner als die Menge des Gesamtkohlenstoffes in den Exkreten, so ist es offenbar, dass ausser dem Eiweise auch irgend eine stickstofffreie Substanz verbraucht worden ist. Wird der Gehalt des Eiweisses an Kohlenstoff zu rund 53 p. c. angeschlagen 1), so ist also die Relation zwischen Kohlenstoff (53) und Stickstoff (16) im Eiweiss gleich 3,3:1. Man multipliziert also die Menge des Gesamtstickstoffes der Ausscheidungen mit 3,3, und der Überschuss an Kohlenstoff in den Ausscheidungen, welcher mehr als das gefundene Produkt vorhanden ist, repräsentiert den Kohlenstoff der zerfallenen stickstofffreien Verbindungen. Wenn also in einem Falle eine Versuchsperson im Laufe von 24 Stunden 10 g Stickstoff und 200 g Kohlenstoff ausgeschieden hätte, so würde dies 62,5 g Eiweiss mit 33 g Kohlenstoff entsprechen; und die Differenz 200-(3,3 × 10) = 167 würde also die Menge Kohlenstoff in den zerfallenen stickstofffreien Verbindungen angeben. Geht man ferner von dem einfachsten Falle, dem Hungerzustande aus, wobei der Körper auf Kosten seiner eigenen Körpermasse lebt, so dürfte man, da die Menge der Kohlehydrate im Körper derjenigen des Fettes gegenüber gering ist, der Grösse in einem solchen Falle ohne grossen Fehler die Annahme machen können, dass die Versuchsperson hauptsächlich Fett neben Eiweiss verbraucht habe. Da das tierische Fett im Mittel 76,5 p. c. Kohlenstoff enthält, so kann man also die Menge des umgesetzten Fettes durch Multiplikation des Kohlenstoffes mit

<sup>1)</sup> Diese Zahl dürfte violleicht ein wenig zu hoch sein.

 $\frac{100}{100}$  = 1,3 berechnen. In dem als Beispiel gewählten Falle würde also das Versuchsindividuum im Laufe von 24 Stunden von seiner eigenen Körpermasse, wenn man von den kleinen Kohlehydratmengen des Körpers absieht, 62,5 g Eiweiss und 167  $\times$  1,3 = 217 g Fett verbraucht haben.

Von der Stickstoffbilanz ausgehend, kann man auf dieselbe Weise berechnen, ob ein Überschuss an Kohlenstoff in der Nahrung im Vergleich zu der Menge Kohlenstoff in den Exkreten als Eiweiss oder Fett oder als Beides im Körper zurückgehalten wird. Ebenso kann man umgekehrt bei einem Überschuss an Kohlenstoff in den Exkreten berechnen, inwieweit der Verlust an Körpersubstanz von einem Verbrauch an Eiweiss oder Fett oder diesen beiden Stoffen herrührt.

Die Menge des mit Harn und Exkrementen ausgeschiedenen Wassers und der ausgeschiedenen Mineralstoffe lässt sich leicht bestimmen. Das durch Haut und Lungen ausgeschiedene Wasser kann mittelst des Pettenkofenschen Apparates direkt bestimmt werden. Die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes wird bei Anwendung von diesem oder anderen, nach ähnlichen Prinzipien konstruierten Apparaten als Differenz zwischen dem Anfangsgewichte des Versuchsindividuums plus allen seinen direkt bestimmbaren Einnahmen einerseits und dem Endgewichte plus allen Ausgaben andererseits berechnet.

der Salze Sauer-

Der Sauerstoff kann aber auch nach der REGNAULT-REISETschen Methode direkt bestimmt oder in anderer Weise berechnet werden, was bei gleichzeitiger Bestimmung der in derselben Zeit ausgeschiedenen Kohlensäure von grosser Bedeutung für das Studium des Stoffwechsels ist 1).

Ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, dass, wenn beide Luftvolumina trocken bei derselben Temperatur und demselben Drucke gemessen werden, das Volumen der exspirierten Luft kleiner als das der inspirierten ist. ratorisches Dies rührt daher, dass nicht aller Sauerstoff als Kohlensäure in der Exspirationsluft wieder erscheint, indem er nämlich nicht allein zur Oxydation des Kohlenstoffes, sondern zum Teil auch zur Bildung von Wasser, Schwefelsäure und anderen Stoffen verwendet wird. Das Volumen der exspirierten Kohlensäure ist also regelmässig kleiner als dasjenige des inspirierten Sauerstoffes und die Relation  $\frac{\mathrm{CO_s}}{\mathrm{O}}$ , die man den *respiratorischen Quotienten* nennt, erreicht also regelmässig nicht die Grösse 1.

Quotient.

Die Grösse des respiratorischen Quotienten hängt von der Art der im

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der Methoden zur Bestimmung der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauches vergl. man ZUNTZ, HERMANNS Handbuch d. Physiol. 4, Tl. 2; HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; SONDÉN u. TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Pysiol. 6: SPECK, Physiol. des menschl. Atmens, Leipzig 1892; ZUNTZ u. GEPPERT, PFLÜGERS Arch. 42; MAGNUS-LEVY, ebenda 55, S. 10, wo die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern zitiert sind; HANRIOT et RICHET, Compt. rend. 104 und ATWATER, Bull. of Dep. of Agric., U.-St. Washington, Nr. 44, 63, 69 u. 109.

respira-torischen

Körper zerfallenden Stoffe ab. Bei der Verbrennung von reinem Kohlenstof! liefert ein Volumen Sauerstoff ein Volumen Kohlensäure, und der Quotiert ist Grosse des in diesem Falle gleich 1. Dasselbe muss auch bei Verbrennung von Kohlehydraten der Fall sein, und bei vorwiegender Kohlehydratzersetzung im Tierkörper muss also der respiratorische Quotient der Grösse 1 sich nähera. Bei vorwiegendem Eiweissumsatz nähert er sich der Zahl 0,80 und bei vorwiegender Fettzersetzung der Grösse 0,7. Im Hungerzustande, da die Tiere vom eigenen Fleisch und Fett zehren, muss er sich folglich dem letzteren Werte nähern. Der respiratorische Quotient gibt also wichtige Aufschlüsse über die Qualität des im Körper zersetzten Materiales, natürlich unter der Voraussetzung, dass nicht durch besondere Einflüsse, wie durch Anderung der Atemmechanik, die Kohlensäurausscheidung unabhängig von der Kohlensäurebildung beeinflusst wird.

Es ist ferner bei geeigneter Versuchsanordnung möglich, die Stoffwechselversuche derart zu leiten, dass wenigstens innerhalb kürzerer Zeiträume das Zersetzungsmaterial im Körper — wie der respiratorische Quotient zeigt — qualitativ dasselbe bleibt. Bei solcher Versuchsanordnung kann man, wie namentlich ZUNTZ und seine Schüler 1) gezeigt haben, die Grösse des Sauerstoffverbrauches als Mass für die Einwirkung verschiedener Einflüsse auf die Grösse des Stoffwechsels verwerten. Diese Möglichkeit basiert auf der, namentlich von PFLÜGER und seinen Schülern und von Vort?) festgestellten Tatsache, dass der Sauerstoffverbrauch innerhalb weiter Grenzen von der Sauerstoffzufuhr unabverbrauch als Mass der hängig ist und ausschliesslich durch das Sauerstoffbedürfnis der Gewebe bedingt wird. Aus gewissen Gründen ermöglicht sogar der Sauerstoffverbrauch einen besseren Schluss auf die Grösse des Stoff- und Kraftwechsels als die Kohlensäureausscheidung; da aber dieselbe Menge Sauerstoff (100 g) verschiedene Mengen von Fett, Kohlehydraten und Eiweiss - nämlich bezw. 35, 84,4 und 74,4 g - im Körper verbrennt, muss, wie oben gesagt, zur Ermittelung der Natur der im Körper verbrannten Stoffe durch gleichzeitige Bestimmung der Kohlensäureausscheidung der respiratorische Quotient ebenfalls bestimmt werden.

setzungsgrösse im Körper.

> Da die verschiedenen Nährstoffe bei ihrer Verbrennung pro 1 g verschieden grosse Mengen Sauerstoff verbrauchen und verschieden grosse Mengen CO. liefern, muss natürlich jedem Gramm aufgenommenen Sauerstoff und jedem Gramm Kohlenstoff in der ausgeatmeten Kohlensäure ein verschiedener Wärmewert entsprechen. Dies geht auch aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

					Kalorien	Kalorien	-	
Warmewert					1 g C in der der Atemluft	Relative	pro 1 g verbrauchten Sauerstoffes	Relative
	Bei	Verbrennung	von		9,5	100	3,56	118,6
stoffes.	3.0	1)	9.9	Muskelfleisch	10,2	107	2,00	100
	97	**	99	Fett	12,3	129	3,27	109

<sup>1)</sup> Vergl. Fussnote 1, S. 721.

<sup>2)</sup> PELUGER in seinem Arch. 6, 10 u. 14; FINKLER, ebenda 10; FINKLER u. OBET-MANN, chenda 14; VOIT, Zeitschr. f. Biologie 11 u. 14.

KAUFMANN<sup>2</sup>) bringt das Versuchsindividuum in einen geräumigen Zinkblechkasten hinein, der gleichzeitig als Respirationskammer und Kalorimeter dient und welcher eine Bestimmung sowohl des Harnstickstoffes und der ausgeatmeten Kohlensäure wie auch des eingeatmeten Sauerstoffes und der produzierten Wärmennenge gestattet. Geht man von den, für die verschiedenen möglichen Umsetzungen des Eiweisses, des Fettes und der Kohlehydrate im Körper theoretisch zu berechnenden Formeln aus, so ist es klar, dass man andere Werte für Wärme, Kohlensäure, Sauerstoff und Harnstickstoff erhalten muss, wenn man z. B. eine vollständige Verbrennung des Eiweisses zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als wenn man eine teilweise unter Abspaltung von Fett annimmt. Ebenso muss man eine andere Relation zwischen Wärme, Kohlensäure und Sauerstoff erwarten, wenn das Fett vollständig verbrennt, als wenn es in Zucker, Kohlensäure und Wasser zersetzt wird. In dieser Weise, durch einen Vergleich der im speziellen Falle tatsächlich gefundenen Werte mit den für die verschiedenen Umsetzungen berechneten Zahlen, sucht Kaufmann Aufschlüsse über die Art der Zersetzuugsvorgänge im Körper unter verschiedenen Ernährungsbedingungen zu gewinnen.

Nethode von Kaufmann

# I. Der Energieinhalt und der relative Nährwert der verschiedenen organischen Nährstoffe.

Mit den organischen Nährstoffen wird dem Organismus ein Vorrat an chemischer Energie zugeführt, die dann im Körper in Wärme und mechanische Arbeit umgesetzt wird. Dieser Energieinhalt der verschiedenen Nährstoffe kann bekanntlich durch die Wärmemenge ausgedrückt werden, die bei ihrer Verbrennung frei wird. Diese Wärmemenge drückt man in Kalorien aus und man bezeichnet als die kleine Kalorie diejenige Wärmemenge, welche zum Erwärmen von 1 g Wasser von 0° auf 1° C erforderlich ist. Die grosse Kalorie ist die zum Erwärmen von 1 kg Wasser um 1° C erforderliche Wärmemenge. Hier und in dem Folgenden wird stets mit grossen Kalorien gerechnet. Über den Kalorienwert der verschiedenen Nährstoffe liegen zahlreiche Untersuchungen von Frankland, Danilewski, Rubner, Berthelor, Stohmann u. a. vor. Die folgenden Zahlen, welche den Kalorienwert einiger Nahrungsstoffe bei vollständiger Verbrennung ausserhalb des Körpers bis zu den höchsten Oxydationsprodukten repräsentieren, sind den Bestimmung von Stohmann<sup>8</sup>) entnommen.

 Kasein
 . 5,86
 Kal.

 Eieralbumin
 . 5,74
 ,,

 Konglutin
 . 5,48
 ,,

 Eiweissstoffe (Mittelzahl)
 5,71
 ,,

 Tierisches Gewebefett
 9,50
 ,,

 Butterfett
 . 9,23
 ,,

 Rohrzucker
 . 3,96
 ,,

Kalorienwert einiger Nahrungsstoffe.

Kalorien.

Vergl. Ad. MAGNUS-LEVY, PFLÜGERS Arch. 55, S. 7 und PFLÜGER, ebenda 77, 78 u. 79.

<sup>2)</sup> Arch. de Physiol. (5) 8.

<sup>2)</sup> Vergl. Rubner, Zeitschr. f. Biologie 21, wo auch die Arbeiten von Frankland u. Danilewski zitiert sind; ferner Berthelot, Compt. rend. 102, 104, 110; Stohmann, Zeitschr. f. Biologie 31.

```
Milchzucker . . . 3,95 Kal. Glukuse . . . . 3,74 ,, Stärkemehl . . . . 4,19 ...
```

Fette und Kohlehydrate werden im Körper vollständig verbrannt, und man kann darum auch im grossen und ganzen deren Verbrennungswert als ein Mass der von ihnen innerhalb des Organismus entwickelten lebendigen Kraft betrachten. Als Mittelzahlen für den physiologischen Wärmewert der Fette und der Kohlehydrate bezeichnet man auch allgemein die Werte 9,3 bezw. 4.1 Kalorien für je 1 g Substanz.

Anders als die Fette und Kohlehydrate verhält sich das Eiweiss. Es wird nur unvollständig verbrannt und es liefert gewisse, mit den Exkreten den Körper verlassende Zersetzungsprodukte, welche eine bestimmte Menge Energie, die für den Körper verloren geht, noch repräsentieren. Die Verbrennungswärme des Eiweisses ist also innerhalb des Organismus kleiner als ausserhalb desselben und sie muss demnach besonders bestimmt werden. Zu dem Zwecke hat Rubner!) Hunde mit ausgewaschenem Fleisch gefüttert und er zog dann von der Verbrennungswärme des letzteren die Verbrennungswärme des Harnes und der Exkremente, welche der aufgenommenen Nahrung entsprachen, plus der zur Quellung der Eiweissstoffe und zur Lösung des Harnstoffes erforderlichen Wärmemenge ab. Ebenso hat Rubner die Verbrennungswärme des im Körper des Kaninchens beim Hungern zersetzten Eiweisses (Muskeleiweiss) zu bestimmen versucht. Nach diesen Untersuchungen ist die physiologische Verbrennungswärme in Kalorien für je 1 g Substanz folgende.

 1 g Trockensubstanz
 Kalorien

 Eiweiss aus Fleisch
 4,4

 Muskel
 4,0

 Eiweiss beim Hungern
 3,8

 Fett (Mittelzahl für verschiedene Fette)
 9,3

 Kohlehydrate (berechneter Mittelwert)
 4,1

Die physiologische Verbrennungswärme der verschiedenen, zu derselben Gruppe gehörenden Nährstoffe ist nicht ganz dieselbe. So ist sie beispielsweise für einen vegetabilischen Eiweisskörper, das Konglutin, 3,97 und für einen animalischen, das Syntonin, 4,42 Kalorien. Als Normalzahl kann man nach Rubner die Verbrennungswärme pro 1 g, für animalisches Eiweiss zu 4,23 und für vegetabilisches Eiweiss zu 3,96 Kalorien berechnen. — Wenn der Mensch bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln aufnimmt, so kann man den Nutzeffekt von 1 g Eiweiss der Nahrung zu rund etwa 4,1 Kalorien berechnen. Der physiologische Nutzeffekt einer jeden der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz bei deren Zersetzung im Körper wird also in abgerundeten Zahlen:

l'hystologische Vorbrennungswärme der Nährsteffe.

Verbrennungs

wärme des

Diweisses.

							K	dori	er
1	g	Eiweiss					=	4,1	
1	g	Fett .			16		=	9,3	
9	60	Kahlahad	wm t				_	4 1	

Wie in dem Folgenden gezeigt werden soll, können Fette und Kohle-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 21.

hydrate den Eiweissumsatz im Körper herabsetzen, während umgekehrt auch die Menge des Eiweisses im Körper oder in der Nahrung auf den Fettumsatz im Körper einwirkt. Bei der physiologischen Verbrennung können also die verschiedenen Nährstoffe bis zu einem gewissen Grade sich vertreten, und es ist also von Wichtigkeit, zu wissen, in welchen Mengenverhältnissen sie zum Ersatz für einander eintreten können. Von Rubner ausgeführte Untersuchungen haben nun gelehrt, dass dies, wenn es um die Kraft- und Wärmeerzeugung im Tierkörper sich handelt, in Verhältnissen geschieht, welche den respektiven Zahlen für die Verbrennungswärme derselben entsprechen. Dies ist auch aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich. In dieser findet man nämlich diejenigen Gewichtsmengen der verschiedenen Nährstoffe, welche mit 100 g Fett gleichwertig sind, und zwar teils wie sie bei Versuchen an Tieren gefunden worden und teils wie sie aus den Zahlen der Verbrennungswärme sich berechnen lassen.

100 g Fett sind gleichwertig oder isodynam mit:

ach Tierversuchen	Nach der Verbrennungswärme	Differenz p. c.)
225	213	+ 5,6
243	235	+ 4,3
232	229	1.3
234	235	- 0
256	255	- 0
	225 243 232 234	243 235 232 229 234 235

Isodyname Werte der Nährstoffe.

Aus den hier mitgeteilten isodynamen Werten der verschiedenen Nährstoffe ergibt sich also, dass diese Stoffe im Körper einander fast genau nach Massgabe ihres Inhaltes an Energie vertreten. Es sind also als Kraftquellen für den Tierkörper im Mittel 227 g Eiweiss oder Kohlehydrate und 100 g Fett gleichwertig oder isodynam, denn bei ihrer Verbrennung im Körper liefert jede dieser Grössen 930 Kalorien.

Durch spätere, sehr wichtige kalorimetrische Untersuchungen hat Rubner¹) ferner gezeigt, dass die von einem Tiere in verschiedenen, über 45 Tage sich erstreckenden Versuchsreihen produzierte Wärme bis auf nur 0,47 p. c. der aus den zersetzten Körper- und Nahrungsstoffen berechneten physiologischen Verbrennungswärme vollkommen entsprach. Von Atwater und seinen Mitarbeitern²) liegen ebenfalls derartige an Menschen ausgeführte, sehr umfassende und untersuchungen vor. Zu ihren Versuchen diente ein großes Respirationskalorimeter, welches nicht nur eine äusserst genaue Bestimmung der Exkretbestandteile, sondern auch eine kalorimetrische Messung der von der Versuchsperson nach aussen abgegebenen Wärme, resp. der von ihr geleisteten Arbeit gestattete. Auch in diesen Versuchsreihen wurde eine fast absolut vollständige Übereinstimmung zwischen dem direkt gefundenen und dem berechneten Kalorienumsatz beobachtet.

Das Gesetz der Isodynamie ist von fundamentaler Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel und der Ernährung. Durch dieses Gesetz eröffnet

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 30.

<sup>2)</sup> Bull. of Dep. of Agric., U. St. Washington, Nr. 44, 63, 69 u. 109 und Ergebnisse d. Physiologie 3.

sich die Möglichkeit, die Vorgänge des Stoffwechsels mehr einheitlich als Energieumsatz zu betrachten. Der Energieinhalt der umgesetzten Nahrungsstoffe, Gesetz der bezw. Körperbestandteile kann als Mass für den Gesamtenergieverbrauch benutzt Isodynamie werden, und die Kenntnis von dem Energieinhalte der Nährstoffe muss auch eine Grundlage für die Berechnung des Kostmasses des Menschen unter verschiedenen Verhältnissen sein.

Der Wärmewert einer Nahrung lässt sich direkt durch Verbrennung im Kalorimeter bestimmen, kann aber auch aus ihrer Zusammensetzung berechnet werden. Zieht man von dem in der einen oder anderen Weise erhaltenen Brutto-Wärmewerte der Nahrung die Verbrennungswärme der Fäzes und des Harnes bei der fraglichen Kost ab, so erhält man den Reinkalorienwert der letzteren. Dieser Wert, in Prozenten von dem totalen Energieinhalte der Nahrung berechnet, wird von RUBNER1) als physiologischer Nutzeffekt bezeichnet. Physiolo- Um dies zu beleuchten, folgen hier einige von RUBNER gefundene Werte. Sogischer wohl die Verluste an Kalorien wie der physiologische Nutzeffekt sind in Prozenten von dem gesamten Energieinhalte der Nahrung berechnet worden.

Nahrung	Verl	lust in 0/o	Totalverlust in 010	Nutzeffekt in % .
	m Harne	in den Fäzes		
Kuhmilch	. 5,13	5,07	10,20	89,8
Gemischte Kost (fettreich	) 3,87	5,73	9,60	90,4
" (fettarm)	4,70	6,00	10,70	89,3
Kartoffeln	. 2,0	5,6	7,60	92,4
Kleienbrot	. 2,4	15,5	17,9	82,1
Roggenbrot	. 2,2	24,3	26,5	73,5
Fleisch	. 16,3	6,9	23,2	76,8

Standard-

Zur leichteren Berechnung des Energieumsatzes hat man, ausser den oben genannten Standardzahlen für den physiologischen Kalorienwert der organischen Nährstoffgruppen wie auch für den Kohlenstoff der Kohlensäure und den Sauerstoff, auch andere Standardzahlen festzustellen sich bemüht. So hat man für 1 g fett- und extraktfreies Fleisch (Trockensubstanz) 5,44-5,77 Kal. berechnet. Köhler<sup>2</sup>) fand für 1 g der asche- und fettfreien Fleischtrockensubstanz von Rind, 5,678 und von Pferd 5,599 Kal. Für 1 g Stickstoff im fett- und aschefreien Fleischtrockenkote (Hund) kann man nach Frentzel und Schreuer?) 45,4 Kal. berechnen, während man für 1 g Stickstoff im Fleischharne 6,97 bis 7,45 Kal. berechnet hat. Der kalorische Harnquotient Kal. ist jedoch, wie oben angegeben, wenigstens nicht für Menschenharn konstant, sondern von der Art der Nahrung abhängig.

Statt der direkten Bestimmung kann man auch nach dem folgenden Prinzipe von E. Voit') die Berechnung der Verbrennungswärme aus der Elementarzusammensetzung ausführen. Bezeichnet man die Verbrennungswarme für 1 g Substanz mit Kal, und die zur voll-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 42.

<sup>2)</sup> Zeitschr, f. physiol, Chem. 31.

<sup>3)</sup> Die Arbeiten von FRENTZEL u. SCHREUER findet man in Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, 1902 u. 1903.

<sup>4)</sup> Zeitschr, f. Biologie 44. Vergl, auch KRUMMACHER, ebenda.

ständigen Verbrennung von 1 g derselben Substanz erforderliche Sauerstoffmenge (= Sauerstoffkapazität der Substanz) mit O, so ist  $\frac{\text{Kal.}}{\text{O}} = \text{K}$  der Brennwert für 1 g Sauerstoff.

Die Sauerstoffkapazität kann man aus der Elementarzusammensetzung berechnen, und wenn Berechn der Wert K bekannt ist, kann man also die Verbrennungswärme einer chemischen Verbin- breanun dung oder eines bekannten Gemenges von solchen berechnen. Für Substanzen derselben Gruppe ist der Wert K fast konstant; aber auch verschiedenartige Gruppen zeigen untereinander nur kleine Abweichungen in den K-Werten. Volt erhielt für einige Nährstoffe die folgenden Werte:

				K	(in kg-Kal.)	O-Kapazität
Pflanzeneiweiss .					3,298	1,740
Tierisches Eiweiss					3,273	1,741
Fett					3,271	2,863
Kohlehvdrate					3.525	1.156

Diese Berechnungsmethode kann nach VOIT und KRUMMACHER jedenfalls für praktische Zwecke zulässig sein.

### II. Der Stoffwechsel beim Hungern.

Beim Hungern finden die Zersetzungen im Körper ununterbrochen statt; da sie aber auf Kosten der Körpersubstanz geschehen, können sie nur eine begrenzte Zeit fortfahren. Wenn das Tier einen bestimmten Bruchteil seiner Körpermasse verloren hat, tritt der Tod ein. Dieser Bruchteil schwankt mit dem Zustande des Körpers am Anfange der Hungerperiode. Fette Tiere erliegen erst, wenn das Körpergewicht auf etwa 1/2 des Anfangsgewichtes gesunken ist. Sonst sterben Tiere nach Chossat 1) im allgemeinen, wenn das Körpergewicht auf 2/5 des ursprünglichen Gewichtes gesunken ist. Der Zeitpunkt, bei welchem der Hungertod eintritt, schwankt nicht nur nach dem verschiedenen Ernährungszustande am Anfange der Hungerperiode, sondern auch nach dem Rintritt mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel. Dieser ist bei kleinen und jüngeren Hunger Tieren regerer als bei grösseren und älteren, aber auch bei verschiedenen Tierklassen zeigt er eine ungleiche Lebhaftigkeit. Kinder sollen schon nach 3-5 Tagen, nachdem sie etwa 1/4 ihrer Körpermasse eingebüsst haben, dem Hungertode erliegen. Erwachsene können, wie die Beobachtungen an Succi<sup>2</sup>) und anderen Hungerkünstlern gelehrt haben, ohne nachhaltige Schädigung 20 Tage oder mehr hungern, und es liegen sogar Angaben über ein 40-50 tägiges Hungern vor. Hunde sollen 4-8 Wochen, Vögel 5-20 Tage, Schlangen und Frösche mehr als ein halbes oder ganzes Jahr hungern können.

Beim Hungern nimmt das Körpergewicht ab. Der Gewichtsverlust ist am grössten in den ersten Tagen und nimmt dann ziemlich gleichmässig ab. Bei kleinen Tieren ist der absolute Gewichtsverlust pro Tag selbstverständlich kleiner als bei grossen Tieren. Der relative Gewichtsverlust — d. h. der Gewichtsverlust auf die Einheit des Körpergewichtes, 1 kg, bezogen — ist dagegen des Körpergewichtes, 2 kg, bezogen des Körpergewichtes, 2 kg, bezogen — ist dagegen des Körpergewichtes, 2 kg, bezogen des Körpergewichtes, 2 kg, b die kleinen Tiere eine im Verhältnis zu ihrer Körpermasse grössere Körper- Hunger

<sup>1)</sup> Zit. nach Voit in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 100.

<sup>2)</sup> Vergl. LUCIANI, Das Hungern. Hamburg und Leipzig 1890.

oberfläche als die grösseren Tiere haben und den hierdurch bedingten grösseren Wärmeverlust durch einen regeren Stoffverbrauch ersetzen müssen.

Aus der Abnahme des Körpergewichtes folgt, dass die absolute Grösse des Umsatzes beim Hungern abnehmen muss. Bezieht man dagegen die Grösse des Umsatzes auf die Einheit des Körpergewichtes, d. h. auf 1 kg, so findet man sie während des Hungerns fast unverändert. Die Untersuchungen von Grösse des Zuntz, Lehmann u. a. 1) an dem Hungerkünstler Cetti ergaben also z. B. am wechsols. 3.—6. Tage des Hungerns einen Sauerstoffverbrauch pro kg und Minute von durchschnittlich 4,65 cem und am 9.—11. Tage von durchschnittlich 4,73 cem. Der Kalorienumsatz, als Mass des Stoffwechsels, fiel vom 1.—5. Hungertage von 1850 auf 1600 Kal. oder pro kg von 32,4 auf 30, und er war also, auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, nur wenig verändert 2).

Elweiss-

Die Grösse des Euceissumsatzes und als Mass desselben die Stickstoffausscheidung durch den Harn nimmt mit abnehmendem Körpergewicht während des Hungerns ab. Diese Abnahme ist indessen keine während der ganzen Hungerperiode regelmässige oder gleichförmige, und ihre Grösse hängt, wie namentlich die an Fleischfressern ausgeführten Versuche gezeigt haben, von mehreren Umständen ab. Während der ersten Hungertage ist die Stickstoffausscheidung am grössten und je reicher an Eiweiss der Körper durch die vorher aufgenommene Nahrung geworden ist, um so grösser ist nach Volt am ersten Hungertage der Eiweissumsatz, resp. die Stickstoffausscheidung. Die letztere nimmt auch rascher ab, d. h. die Kurve ihrer Abnahme ist steiler in dem Masse, wie die vor dem Hungern aufgenommene Nahrung reicher an Eiweiss gewesen ist. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich. Die Tabelle enthält drei verschiedene, von Voir®) an demselben Hunde ausgeführte Hungerversuche. Der Versuchshund hatte vor der Versuchsreihe I täglich 2500 g Fleisch, vor der Reihe II täglich 1500 g Fleisch und vor der Reihe III eine gemischte, verhältnismässig stickstoffurme Nahrung erhalten.

Eiweiss-

	F	Int	net	offis	use	cheidat	g in g in 24	St.
B	lun	gei	ring			Ser. 1	Ser. II	Ser. III
1						1,00	26,5	13,8
2			-			24,9	18,6	11,5
3						19,1	15,7	10,2
4						17,3	14,9	12,2
5		-				12,3	14,8	12,1
6						13,3	12,8	12,6
7						12,5	12,9	11,3
8		4				10.1	12.1	10,7

Bei Menschen und auch bei Tieren beobuchtet man bisweilen ein Ansteigen der Stickstoffausscheidung etwa am zweiten und dritten Hungertage, welches dann erst von einer regelmässigen Abnahme gefolgt ist. Dieses Ansteigen er-

<sup>1)</sup> Berl, klin. Wochenschr. 1887.

<sup>2)</sup> Man vergl, ferner TIGERSTEDT und Mitarbeiter in Skand, Arch. f. Physiol, 7

<sup>3)</sup> Vergl, HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 89.

klärt man (Prausnitz, Tigerstedt, Landergren) 1) durch die folgende An-Ansteiger nahme. Im Beginn des Hungerns wird der Eiweisszerfall durch das noch im stoffaus-scheidung Körper vorhandene Glykogen eingeschränkt. Nach dem Verbrauche des Glykogens, was schon am ersten Hungertage grösstenteils geschieht, nimmt mit dem Wegfalle dieser Glykogenwirkung der Eiweisszerfall zu, um dann, wenn der Körper infolge hiervon ärmer an disponiblem Eiweiss geworden ist, wieder abzunehmen.

Auf die Grösse des Eiweissumsatzes im Hunger üben auch andere Umstände, insbesondere ein verschiedener Fettgehalt des Körpers, einen Einfluss aus, was namentlich für den weiteren Verlauf der Stickstoffausscheidung von Bedeutung ist. Nach dem Verlaufe der ersten Hungertage wird die Stickstoffausscheidung jedoch gleichmässiger. Sie kann nun bis zum Tode des Tieres allmählich und regelmässig abnehmen, oder es findet in den letzten Tagen eine Zunahme, ein sog. "prämortales" Ansteigen derselben statt. Inwieweit das eine oder das andere geschieht, hängt von der Relation zwischen Eiweiss und Fettbestand im Körper ab.

Stickstoff

Wie der Eiweisszerfall geht nämlich während des Hungerns die Fettzersetzung ununterbrochen fort, und der grösste Teil des Kalorienbedarfes wird auch im Hunger durch das Fett gedeckt. Nach RUBNER und E. Voit macht beim hungernden Tiere bei Ruhe und mittlerer Temperatur die Eiweisszersetzung einen wenig schwankenden, fast konstanten Bruchteil des Gesamtenergieumsatzes Fettumsat aus, und von den Gesamtkalorien fallen beim Hunde 10-16 p. c. auf den Eiweissumsatz und 84-90 p. c. auf den Fettumsatz. Dies gilt wenigstens für Hungertiere mit genügend grossem ursprünglichen Fettgehalt. Wenn aber infolge des Hungerns das Tier relativ ärmer an Fett geworden ist und der Fettbestand am Körper unter eine gewisse Grenze gesunken ist, muss zur Deckung des Kalorienbedarfes eine grössere Eiweissmenge der Zersetzung anheimfallen, und die prämortale Steigerung tritt nun ein (E. Vort)2).

Da der Eiweisszerfall durch das Fett beschränkt wird, muss, dem oben Gesagten entsprechend, die Stickstoffausscheidung im Hunger kleiner bei fetten als bei mageren Individuen sein. Während man also beispielsweise bei gutgenährten und fetten Geisteskranken für die spätere Zeit des Hungerns eine Harnstoffausscheidung von nur 9 g pro 24 Stunden beobachtet hat, fand J. MUNK bei dem schlecht genährten Hungerkünstler CETTI<sup>8</sup>) eine tägliche Harnstoffausscheidung von 20-29 g.

Eiweiss-

Die Untersuchungen über den Gaswechsel beim Hungern haben, wie schon oben erwähnt wurde, gelehrt, dass die absolute Grösse desselben dabei zwar abnimmt, dass aber, wenn Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung

<sup>1)</sup> PRAUSNITZ, Zeitschr. f. Biologie 29; TIGERSTEDT und Mitarbeiter l. c.; LANDERGREN, Undersökningar öfver menniskans ägghviteomsättning, Inaug.-Diss., Stockholm 1902.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biologie 41, S. 167 u. 502. Vergl. auch KAUFMANN, ebenda und N. SCHULZ, ebenda und PFLÜGERS Arch. 76.

<sup>8)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1887.

auf die Einheit des Körpergewichtes - 1 kg - berechnet werden, diese Grösse Gaswochsel zwar rasch auf ein Minimum herabsinkt, dann aber fast unverändert bleibt oder Hungern. im weiteren Verlaufe des Hungerns sogar eher ansteigt. Es ist auch eine allgemein bekannte Tutsache, dass die Körpertemperatur hungernder Tiere während des allergrössten Teiles der Hungerperiode sich ziemlich konstant erhalten kann, ohne eine nennenswerte Abnahme zu zeigen. Erst wenige Tage vor dem Tode sieht man die Eigenwärme der Tiere absinken, und bei etwa 33-30° C tritt der Hungertod ein.

Respira-torischer Quotient.

Aus dem in dem Vorigen von dem respiratorischen Quotienten Gesagten folgt, dass er beim Hungern etwa derselbe wie bei ausschliesslicher Fett- und Fleischnahrung werden und also um die Grösse 0,7 sich bewegen muss. Dem ist auch oft so; aber er kann auch, wie in den Beobachtungsreihen an CETTI und Succi, sogar niedriger, 0,65-0,50, werden. Zur Erklärung dieses unerwarteten Verhaltens nimmt man eine Aufspeicherung unvollkommen oxydierter Substanzen im Körper während des Hungerns an.

Wasser wird beim Hungern ununterbrochen von dem Körper abgegeben, selbst wenn kein Wasser ihm zugeführt wird. Wird der Gehalt der eiweissreichen Gewebe an Wasser zu 70-80 p. c. und der Gehalt derselben an Eiweiss zu rund 20 p. c. angenommen, so müssen also für je 1 g zerfallenes Eiweiss etwa 4 g Wasser frei werden. Dieses, beim Abschmelzen der Gewebe frei werdende Wasser ist im allgemeinen hinreichend, um den Wasserverlust zu decken, und der Hunger ist deshalb gewöhnlichenfalls nicht mit Durst verbunden. Hungernde Tiere nehmen in der Regel auch kein Wasser auf.

dung des Wassers.

Wasserverlast.

Verhalten

der Mineral stoffe.

Der Wasserverlust, in Prozenten vom Gesamtorganismus ausgedrückt, muss natürlich sehr wesentlich von dem ursprünglichen Gehalte des Körpers an Fettgewebe abhängig sein. Trägt man diesem Umstande Rechnung, so scheint nach BÖHTLINGK I, der an weissen Mausen experimentierte, der Tierkörper während der Inanition armer an Wasser zu werden. Der Körper verliert also mehr Wasser als durch die Zerstörung der Gewebe in Freiheit gesetzt wird.

Die Mineralstoffe verlassen ebenfalls bis zum Tode ununterbrochen den Körper beim Hungern, und bei ihrer Ausscheidung kann der Einfluss der zerfallenden Gewebe deutlich sich erkennbar machen. Wegen des Zerfalles der kalireichen Gewebe kann nämlich beim Hungern die Relation zwischen Kalium und Natrium in dem Harne derart sich ändern, dass, dem normalen Verhalten entgegen, das Kalium in verhältnismässig grösserer Menge ausgeschieden wird. MUNK hat ferner an CETTI 2) eine, von einem gesteigerten Umsatz der Knochensubstanz herrührende, relative Vermehrung der Phosphorsäure und des Kalziums im Harne beim Hungern beobachtet.

Im Gegensatz zu dem oben Gesagten fand BÖHTLINGK bei hungernden weissen Mäusen und Katsuyama") bei hungernden Kaninchen eine reichlichere Elimination von Natrium wie von Kalium,

Von Interesse ist auch die Frage nach der Beteiligung der verschiedenen Organe an dem Gewichtsverluste des Körpers während des Hungerns.

<sup>1)</sup> Arch, des scienc, biol, de St. Pétersbourg 5.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1587.

<sup>3)</sup> BÖHTLINGK 1, e.; KATSUYAMA, Zeitschr, f. physiol, Chem. 26,

diese Frage zu beleuchten, werden hier die Resultate der von CHOSSAT 1) an Gewichten Tauben und von Vorr<sup>1</sup>) an einem Kater ausgeführten Untersuchungen über <sup>Organe</sup> un Gewebe. den Gewichtsverlust der verschiedenen Organe mitgeteilt. Die Zahlen geben den Gewichtsverlust in Prozenten von dem ursprünglichen Organgewichte an.

				T	aut	en (	K	ater	(Voi				
Fett						93	р. с.					97	р. с.
Milz						71	•					67	٠,
Pank	reas					64						17	
Leber						52	-					54	
Herz						45						3	
Gedär	me					42	-					18	-
Musk	eln					42	-					31	:
Hode	a					_	_					40	
Haut						33	-					21	•
Niere	n					32	-					26	-
Lunge	en					22	-					18	
Knock						17	-					14	-
Nerve	nsy	rste	em			2	,	•				3	,

Die Gesamtmenge des Blutes wie auch die Menge seiner festen Bestandteile nimmt, wie Panum und andere?) gezeigt haben, in demselben Verhältnisse wie das Körpergewicht ab. Hinsichtlich des Verlustes der verschiedenen Organe an Wasser sind die Angaben etwas streitig; nach LUKJANOW 8) scheinen jedoch in dieser Hinsicht die verschiedenen Organe sich etwas verschieden zu verhalten.

Die oben mitgeteilten Zahlen können nicht als Mass des Stoffwechsels der verschiedenen Organe im Hungerzustande dienen. Wenn also beispielsweise das Nervensystem, den anderen Organen gegenüber, nur eine geringe Gewichtsabnahme zeigt, so darf dies nicht so gedeutet werden, als würde der Stoffwechsel in diesem Organsysteme am wenigsten lebhaft sein. Das Verhalten kann ein wechsel de ganz anderes sein; das eine Organ kann nämlich während des Hungerns seine schiedener Nahrung von dem anderen beziehen und auf Kosten desselben leben. Der Gewichtsverlust der Organe beim Hungern kann also keine sicheren Aufschlüsse über die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels in jedem einzelnen Organe geben. Der Hungertod ist auch nicht die Folge eines Absterbens sämtlicher Körperorgane, sondern er rührt eher von Ernährungsstörungen in einigen wenigen lebenswichtigen Organen her (E. Voit) 4).

Organe.

Bei Berechnung oder Bestimmung des Gewichtsverlustes der Organe im Hungern kommt auch der ursprüngliche Fettgehalt derselben in Betracht. Unter Berücksichtigung des, in besonderer Weise zu bestimmenden oder berechnenden Fettgehaltes der Organe zu Beginn der Hungerperiode und am Ende derselben fand E. Voit 5) folgenden Gewichtsverlust der fettfrei gedachten Organe beim Hungern, nämlich Muskeln 41, Eingeweide 42, Haut 28 und Skelett 5 p. c.

<sup>1)</sup> Zit, nach Voit in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1. S. 96 u. 97.

<sup>2)</sup> PANUM, VIRCHOWS Arch. 29; LONDON, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 4.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 18

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Biologie 41.

<sup>5)</sup> Ebenda 46.

Die Kenntnis des Stoffwechsels beim Hungern ist von grosser Bedeutung

für die ganze Lehre von der Ernährung und sie bildet gewissermassen den Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Zur Beantwortung der Frage, ob der Stoffwechsel eines Menschen in einem speziellen Falle abnorm gesteigert, bezw. herabgesetzt ist, muss es natürlich auch sehr wichtig sein, die mittlere Grösse des Stoffwechsels bei gesunden Menschen unter für den Vergleich geeigneten Umständen zu kennen. Als solche Grösse hat man den sogen. Nüchtern wert, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absoluter körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales benutzt. Als Mass dieser Grösse bestimmt man nach GEPPERT-ZUNTZ die Grösse des Gaswechsels und besonders des Sauerstoffverbrauches bei ruhig liegenden, am besten schlafenden Personen morgens früh und mindestens 12 Stunden nach einer letzten, an Kohlehydraten nicht reichen. kleinen Mahlzeit. Die Gasvolumina, auf 0°C und 760 mm Hg-Druck reduziert, berechnet man dann auf 1 kg Körpergewicht und 1 Minute. Die gefundenen Zahlen schwanken für den Sauerstoffverbrauch zwischen 3 und 4,5 und für die Kohlensäure zwischen 2,5 und 3,5 ccm. Als Mittel hat man die Zahlen 3,81 ccm

•

heidung.

ichternert des Stoff-

schaels

Sauerstoff und 3,08 ccm Kohlensäure angenommen 1). Die Grösse des Eiweisszerfalles kann natürlich nicht in kurzdauernden Versuchsreihen ermittelt werden und aus oben angeführten Gründen sind nur die nach dem Verlaufe von den ersten Hungertagen gefundenen Werte brauch-In den Hungerversuchen an CETTI und Succi war die Stickstoffabgabe pro kg in den 5-10 Hungertagen 0,150-0,202 g N. In einem neuen, von E. und O. FREUND<sup>2</sup>) an Succi angestellten Hungerversuche ging die Stickstoffausscheidung am 21. Hungertage auf 2,82 g N herab. Der Anteil des Harnstoffstickstoffs an dem Gesamtstickstoff sank von 85-89 p. c. in den ersten Hungertagen auf 73 p. c. am fünfzehnten und auf 56-54 p. c. an den zwei letzten Tagen herab. Keiner der anderen untersuchten stickstoffhaltigen Bestandteile stieg in einem der Verminderung des Harnstoffes entsprechenden Masse. Die Menge des neutralen Schwefels stieg von 10 auf 40 p. c. von dem Gesamtschwefel. In einer neueren Untersuchungsreihe von Brugsch 3), welche den 21.—30. Fastetag des Hungerers Succi betraf, machte der Harnstoff nur 54-69,4 p. c. des Gesamtstickstoffes aus, wogegen die Menge des Ammoniaks infolge einer starken Azidosis auf 15,4-35,3 p. c. anstieg. Auch die Aminosäurenfraktion war gegen die Norm gesteigert.

<sup>1)</sup> Vergl. v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 94.

<sup>2)</sup> Wien. klin. Rundschau 1901, Nr. 5 u. 6.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1.

### III. Der Stoffwechsel bei unvollständiger Nahrung.

Die Nahrung kann quantitativ unzureichend sein und der höchste Grad hiervon ist die absolute Inanition oder Karenz. Die Nahrung kann jedoch auch qualitativ unzureichend oder, wie man auch sagt, unvollständig sein. Dies findet zureichende statt, wenn irgend einer der notwendigen Nährstoffe in der Nahrung fehlt, vollständige während die übrigen in sonst genügender oder vielleicht sogar überschüssiger Menge darin vorkommen.

Nahrung

Mangel an Wasser in der Nahrung. Die Menge des Wassers im Organismus ist am grössten während des Fötallebens und nimmt dann mit zunehmendem Alter ab. Sie ist selbstverständlich nuch in verschiedenen Organen wesentlich verschieden. Das wasserärmste Gewebe des Körpers ist der Zahnschmelz, welcher fast wasserfrei (2 p. m. Wasser) ist. Arm an Wasser sind ferner: das Zahnbein mit gegen 100 p. m. und das Fettgewebe mit 60-120 p. m. Wasser. Reicher an Wasser sind die Knochen mit 140-440 und das Knorpel- Menge des gewebe mit 540-740 p. m. Noch wasserreicher sind Muskeln, Blut und Drüsen mit 750 bis mehr als 800 p. m. In den tierischen Säften ist der Wassergehalt (vergl. die vorigen Kapitel) noch grösser und der erwachsene Körper als Ganzes enthält rund 630 p. m. Wasser 1). Erinnert man sich, dass der Tierorganismus also zu etwa 2/3 aus Wasser besteht, dass das Wasser von der allergrössten Bedeutung für die normale, physikalische Beschaffenheit der Gewebe ist, dass die Lösung und Dissoziation chemischer Verbindungen, dass alle Saftströmung, aller Stoffumsatz, alle Zufuhr von Nahrung, aller Zuwachs oder Zerfall und alle Physiolo-Abfuhr der Zerfallsprodukte an die Gegenwart von Wasser gebunden ist, deutung des welches ausserdem durch seine Verdunstung zu einem wichtigen Regulator der Körpertemperatur wird, so ist es ohne weiteres ersichtlich, dass das Wasser ein notwendiges Lebensbedingnis sein muss. Wird der Wasserverlust nicht durch Zufuhr von Wasser ersetzt, so muss der Organismus früher oder später zugrunde gehen, und der Tod kann sogar bei Wasserentziehung früher als bei vollständiger Inanition auftreten (LANDAUER, NOTHWANG).

Goweben

Entziehung des Wassers während einiger Zeit übt, wie LANDAUER und namentlich W. STRAUB gezeigt haben, einen beschleunigenden Einfluss auf die Eiweisszersetzung aus. Dieser gesteigerte Stoffumsatz hat nach LANDAUER den Zweck, einen Teil des entzogenen Wassers durch das (infolge des gesteigerten entziehung Stoffwechsels) in erhöhtem Masse produzierte Wasser zu ersetzen. Kurzdauernde-Wasserentziehung soll dagegen nach Spiegler 2), besonders beim Menschen, den Eiweissumsatz durch verminderte Eiweissresorption etwas herabsetzen können.

Mangel an Mineralstoffen in der Nahrung. In den vorigen Kapiteln ist bei mehreren Gelegenheiten die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Mineralstoffe

<sup>1)</sup> Vergl. VOIT in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, 8, 345.

<sup>2)</sup> LANDAUER, MALYS Juhresber. 24; NOTHWANG, Arch. L. Hygiene 1892; STRAUB, Zeitschr. f. Biologie 37 u. 38; SPIEGLER, ebenda 41.

gelenkt worden, und es wurde dort auch des Vorkommens von bestimmten Mineralstoffen in bestimmten Mengen in den verschiedenen Organen Erwähnung getan. Der Gehalt an Mineralstoffen in den Geweben und Flüssigkeiten ist jedoch im allgemeinen nicht gross. Mit Ausnahme von dem Skelett, welches als Mittel gegen 220 p. m. Mineralstoffe enthält (VOLKMANN) 1), sind nämlich die tierischen Flüssigkeiten oder Gewebe arm an anorganischen Bestandteilen und ihr Gehalt an solchen beträgt im allgemeinen nur etwa 10 p. m. Von der Gesamtmenge der Mineralstoffe im Organismus kommt der allergrösste Teil, 830 p. m., auf das Skelett und demnächst die grösste Menge, etwa 100 p. m., auf die Muskeln (VOLKMANN).

Die Mineralstoffe scheinen zum Teil in den Säften gelöst und zum Teil an die organische Substanz gebunden zu sein. In Übereinstimmung hiermit hält der Organismus auch bei Salzmangel der Nahrung hartnäckig einen Teil der Mineralstoffe zurück, auch solche, welche wie die Chloride dem Anscheine nach grösstenteils einfach gelöst sind. Bei der Verbrennung der organischen Substanz werden die an die letztere gebundenen Mineralstoffe frei und können eliminiert Man hat jedoch auch angenommen, dass sie zum Teil auch von salzarmen oder fast salzfreien, aus dem Darmkanale resorbierten organischen Nahrungsstoffen in Beschlag genommen und dadurch zurückgehalten werden können VOIT, FORSTER) 1).

Wenn diese Annahmen richtig sind, so lässt es sich denken, dass eine stetige Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung zwar notwendig sei, dass aber die Menge anorganischer Stoffe, welche zugeführt werden muss, nur eine Der Bedarf sehr geringfügige zu sein braucht. Wie es hiermit sich verhält, ist besonders für den Menschen noch nicht genügend erforscht worden; im allgemeinen betrachtet man aber den Bedarf des Menschen an Mineralstoffen als sehr gering. Sicher dürfte es jedenfalls sein, dass der gesunde Mensch gewöhnlich mit der Nahrung reichlich seinen Bedarf an Mineralstoffen und sogar einen Überschuss an solchen aufnimmt.

Über die Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung sind von mehreren Forschern, besonders von Forster, Untersuchungen an Tieren ausgeführt worden. Bei Versuchen an Hunden und Tauben mit einer an Mineralstoffen möglichst armen Nahrung beobachtete Forster sehr bedenkliche Störungen der Funktionen der Organe, besonders der Muskeln und des Nervensystemes, und er sah dabei den Tod nach einiger Zeit, sogar noch früher als bei vollständigem Hungern, eintreten. In einem Selbstversuche mit weniger als 0,1 gm Salzen pro Tag beobachte TAYLOR 8) ebenfalls hauptsächlich Störungen von seiten des Muskelsystemes.

- 1) Vergl. HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 353.
- 2) FORSTER, Zeitschr. f. Biologie 9; vergl. auch VOIT in HERMANNS Handbuch, S. 354. Bezüglich des Vorkommens, der Bedeutung und des Verhaltens der verschiedenen Mineralstoffe im Tierkörper vergl. man die Arbeit von ALBU und NEUBERG: Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels, Berlin 1906.
  - 8) University of Californ, Public. Path. 1.

7erhalten r Mineralstoffe.

langel an stoffen.

stoffen.

Gegen die obengenannten Beobachtungen Forsters hat Bunge die Einwendung gemacht, dass das frühe Eintreten des Todes in diesen Fällen nicht durch den Mangel an Mineralstoffen im allgemeinen hervorgerufen wurde, sondern vielmehr durch den Mangel an denjenigen Basen, die zur Neutralisation der bei der Verbrennung des Eiweisses im Organismus entstandenen Schwefelsäure erforderlich sind und welche also den Geweben entnommen werden mussten. Dieser Ansicht gemäss fanden auch Bunge und Lunin 1) bei Versuchen an Mäusen, dass Tiere, welche eine im übrigen fast aschefreie Nahrung mit Zusatz von Natriumkarbonat erhielten, doppelt so lange am Leben erhalten werden konnten wie Tiere, welche dieselbe Nahrung ohne Zusatz von Natriumkarbonat erhalten hatten. Besondere Experimente zeigten ferner, dass das Karbonat nicht Wirkung durch eine äquivalente Menge Kochsalz ersetzt werden konnte und dass jenes an Mineral stoffen in allem Anscheine nach durch Neutralisation der im Körper gebildeten Säuren Nahrung gewirkt hatte. Zusatz von Alkalikarbonat zu dem sonst fast salzfreien Futter konnte jedoch zwar den Eintritt des Todes verzögern, ihn aber nicht verhindern, und selbst bei Gegenwart von der erforderlichen Menge Basen trat also der Tod bei Mangel an Mineralstoffen in der Nahrung ein.

In den obigen Versuchsreihen Bunges bestand das Futter der Tiere aus Kasein, Milchfett und Rohrzucker. Während nun Milch allein für die Tiere eine vollständige und genügende Nahrung war, fand Bunge ferner, dass die Tiere bei einer aus den obengenannten Milchbestandteilen und Rohrzucker mit Zusatz von sämtlichen Mineralstoffen der Milch bestehenden Nahrung nicht länger als in den obengenannten Versuchen mit Zusatz von Alkalikarbonat zur Nahrung am Leben erhalten werden konnten. Ob dieses Resultat dadurch zu erklären sei, dass die Mineralstoffe der Milch an die organischen Bestandteile derselben chemisch gebunden und nur in solcher Verbindung assimilierhar seien, tangen vor oder ob es von anderen Umständen herrühre, lässt Bunge dahingestellt sein. Unter allen Umständen dürften diese Beobachtungen jedenfalls zeigen, wie schwierig es ist, aus den bisher mit salzarmer Nahrung ausgeführten Versuchen ganz sichere Schlüsse zu ziehen. Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand scheinen auch dringend nötig zu sein,

Bei ungenügender Zufuhr von Chloriden mit der Nahrung nimmt die Chlorausscheidung durch den Harn stetig ab und zuletzt kann sie fast ganz aufhören, während die Gewebe noch hartnäckig die Chloride zurückhalten. bei solchem Chloridhunger unter anderen Funktionen namentlich die Absonderung von Magensaft Not leidet, ist oben (Kap. 9) erwähnt worden. Bei relativem Mangel an Natrium, dem Kalium gegenüber, namentlich bei einem Überschuss von Kaliumverbindungen in anderer Form als KCl in der Nahrung setzen sich diese Kaliumverbindungen innerhalb des Organismus mit NaCl derurt um, dass neue Kalium- und Natriumverbindungen entstehen, welche mit dem Harne ausgeschieden werden. Der Organismus kann also armer an NaCl

<sup>1)</sup> BUNGE, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 97; LUNIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

werden, welches infolge hiervon in vermehrter Menge von aussen aufgenommen werden muss (Bunge). Diese Verhältnisse finden regelmässig bei Pflanzenfressern und beim Menschen bei kalireicher Pflanzennahrung statt. Menschen und besonders für die ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von Kartoffeln und anderen kalireichen Nahrungsmitteln leben, wird das Kochsalz also unter diesen Verhältnissen nicht ein Genussmittel allein, sondern ein notwendiger Zusatz zu der Nahrung (Bunge) 1). Über das Verhalten der Chloride. namentlich des Chlornatriums, im Tierkörper wie über die Ausscheidung, bezw. Retention des letzteren in Krankheiten liegt eine Fülle von Untersuchungen vor, bezüglich deren auf das oben zitierte Werk von Albu und Neuberg über Mineralstoffwechel hingewiesen wird.

und 'erhalten

Chloralkalien

Mangel an Alkalikarbonaten oder Basen in der Nahrung. Die chemischen Vorgänge im Organismus sind an die Gegenwart von Gewebssäften von bestimmter Reaktion gebunden, und diese Reaktion, welche regelmässig gegen Lackmus alkalisch, gegen Phenolphtalein neutral ist, wird hauptsächlich durch Alkalikarbonate und Kohlensäure bedingt. Die Alkalikarbonate sind überdies von grosser Bedeutung nicht nur als Lösungsmittel gewisser Eiweissstoffe und als Bestandteile gewisser Sekrete, wie des Pankreas- und des Darmsaftes, sondern auch als Transportmittel der Kohlensäure im Blute. Es ist also leicht verständlich, dass ein Herabsinken der Menge der Alkalikarbonate unter eine gewisse edeutung Grenze für das Leben gefahrdrohend werden muss. Ein solches Herabsinken erhalten geschieht nicht nur bei Mangel an Basen in der Nahrung, wobei die relativ zu grosse Säureproduktion bei der Verbrennung des Eiweisses das Eintreten der verschiedenen Störungen und des Todes bedingen kann, sondern es tritt auch ein, wenn man einem Tiere während einiger Zeit verdünnte Mineralsäuren gibt. Die Bedeutung des Ammoniaks als Neutralisationsmittel der gebildeten oder eingeführten Säure, wie auch die ungleiche Widerstandsfähigkeit des Menschen und einiger Tiere gegen diese Säurewirkung sind schon in dem Vorigen (Kap. 15) besprochen worden.

Mangel an Phosphaten und Erden. Abgesehen von der Bedeutung. welche die alkalischen Erden als Karbonate und vor allem als Phosphate für die physikalische Beschaffenheit gewisser Gewebe, wie des Knochen- und Zahngewebes, haben, ist über ihre physiologische Bedeutung nur wenig Sicheres be-Die Notwendigkeit des Kalziums für einige enzymatische Prozesse und ebenso die grosse Bedeutung der Kalziumionen für die Funktionen der Muskeln und für das Zellenleben überhaupt geben jedoch wenigstens eine Andeutung von der grossen Bedeutung der alkalischen Erden für den tierischen Organismus. Über den lBedarf des Erwachsenen an diesen Erden wissen wir ebenfalls nur wenig, und es angel an assen sich allgemeingültige Zahlen hierfür nicht anführen. Dasselbe gilt von dem osphaten derden. Bedarfe an Phosphaten oder Phosphorsäure, deren grosse Bedeutung nicht nur für den Aufbau der Knochen, sondern auch für die Funktionen der Muskeln,

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 9.

des Nervensystemes, der Drüsen, der Geschlechtsorgane usw. ausser Zweifel steht. Über die Grösse dieses Bedarfes ist es um so schwieriger etwas Bestimmtes auszusagen, als der Körper ein starkes Bestreben zeigt, bei gesteigerter Phosphorzufuhr diesen Stoff weit über den Bedarf zurückzuhalten. Der Bedarf an Phosphaten ist übrigens relativ kleiner bei erwachsenen als bei jungen, wachsenden Tieren, und bei den letzteren knüpft sich ein besonderes Interesse an die Frage von der Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Erdphosphaten und alkalischen Erden auf das Knochengewebe an. Bezüglich dieser Frage wird auf das Kapitel 10 und auf die Arbeit von ALBU-NEUBERG hingewiesen.

Eine andere, wichtige Frage ist die, wie weit die Phosphate bei dem Aufbau organischer phosphorhaltiger Körperbestandteile beteiligt, bezw. für denselben notwendig sind. Die über diese Frage von RÖHMANN und seinen Schülern 1) u. a. mit phosphorhaltigen (Kasein, Vitellin) oder phosphorfreien Eiweissstoffen (Edestin) und Phosphaten ausgeführten Versuche sprechen dafür, dass bei Zufuhr von Kasein und Vitellin ein Stickstoff- und Phosphoransatz stattfinden kann, während dies bei Zufuhr von phosphorfreiem Eiweiss und Phosphaten nicht der Fall zu sein scheint. Der Körper würde also kaum die Fähigkeit besitzen, die für das Zellleben nötigen phosphorhaltigen Zellbestandteile aus phosphorfreiem Eiweiss und Phosphaten aufzubauen, wogegen nach den Beobachtungen mehrerer Forscher Phosphate und Zelldas Lezithin einem solchen Zwecke dienen sollte. Die seit Mieschers Untersuchungen bekannte Entwickelung der an Nukleinsubstanzen und Phosphatiden sehr reichen Geschlechtsorgane des Lachses auf Kosten der an organisch gebundenem Phosphor verhältnismässig armen Muskulatur sprechen jedoch zugunsten einer Synthese von phosphorhaltiger organischer Substanz auf Kosten der Phosphate. Andere Forscher (wie v. WENDT2) nehmen auch eine Synthese phosphorhaltiger Proteinsubstanzen mit Hilfe von anorganischen Phosphaten an.

Mangel an Eisen. Als integrierender Bestandteil des für die Sauerstoffzufuhr unentbehrlichen Hämoglobins muss das Eisen auch ein unentbehrlicher Bestandteil der Nahrung sein. Das Eisen ist aber auch ein nie fehlender Bestandteil der Nukleine und Nukleoproteide, und hierin liegt noch ein weiterer Grund für die Notwendigkeit einer Eisenzufuhr. Auch für die Wirkung einiger Enzyme, der Oxydasen, hat man dem Eisen eine grosse Bedeutung zuerkannt. Eisen in der Bei Eisenhunger wird Eisen fortwährend, wenn auch in etwas verminderter Menge, ausgeschieden, und bei unzureichender Zufuhr von Eisen mit der Nahrung nimmt die Hämoglobinbildung ab. Umgekehrt wird die Hämoglobinbildung durch Zufuhr nicht nur von organisch gebundenem Eisen, sondern, nach einer allgemein geltenden Ansicht, auch durch Zufuhr von anorganischen Eisenpräparaten begünstigt. Die hierüber bestehenden divergierenden Angaben sind schon in einem vorigen Kapitel (über das Blut) besprochen worden.

Bei Abwesenheit von Proteinstoffen in der Nahrung muss der Organismus von seinen eigenen Proteinsubstanzen zehren, und bei einer solchen Ernährung

47

<sup>1)</sup> Vergl. MARCUSE, PELUGERS Arch. 67 und im übrigen Fussnote 2, S. 718.

<sup>2)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 17.

Abwesenheit von Proteinsubstanzen in der Nahrung.

Ahwesen

heitvenFett und Kohle-

hydraten in der

Nahrung

muss er deshalb auch früher oder später zugrunde gehen. Durch die einseitige Zufuhr von Fett und Kohlehydraten wird jedoch in diesem Falle der Eiweissverbrauch sehr bedeutend herabgesetzt. Nach einer von C. Voit herrührenden, in neuerer Zeit auch von E. Voit und Korkunoff<sup>1</sup>) verteidigten Lehre würde hierbei der Eiweissumsatz nie bis zu einem so kleinen Werte wie beim Hungern herabgehen. Nach mehreren Forschern, wie Hirschfeld, Kumagawa, Klemperer, Sivén, Landergren<sup>2</sup>) u. a. soll dagegen bei einseitig fett- und kohlehydratreicher Kost der Eiweissumsatz kleiner als beim vollständigen Hungern werden können. So hat Landergren an einem erwachsenen gesunden Manne bei Stickstoffhunger aber reichlicher Kraftzufuhr (ca. 40 Kal. pro 1 kg als Kohlehydrate und Fett) am vierten Hungertage eine Ausscheidung von nicht mehr als gegen 4 g Stickstoff beobachtet. Am siebenten Stickstoffhungertage bei ausschliesslicher Zufuhr von Kohlehydraten ging die Stickstoffausscheidung auf 3,34 g herab, was pro 1 kg Körpergewicht 0,047 g N, entsprechend 0,29 g Eiweiss, betrug.

Bei Abwesenheit von Fetten und Kohlehydraten in der Nahrung verhalten sich Pflanzen- und Fleischfresser etwas verschieden. Ob ein Fleischfresser mit einer ganz fett- und koblehydratfreien Nahrung dauernd am Leben erhalten werden könne, ist nicht bekannt<sup>3</sup>), wogegen es sicher dargetan ist, dass er bei ausschliesslicher Fütterung mit einem möglichst fettarmen Fleisch lange Zeit bei voller Leistungsfähigkeit am Leben erhalten werden kann (Pflügen)<sup>4</sup>). Dagegen scheint weder der Mensch noch der Pflanzenfresser längere Zeit von einer solchen Nahrung leben zu können. Einerseits fehlt ihnen nämlich die Fähigkeit, die erforderlichen grossen Fleischmassen zu verdauen und zu resorbieren, und andererseits tritt bei ihnen bald Widerwillen gegen die übergrossen Mengen Fleisch oder Eiweiss ein.

Eine Frage von grossem Interesse ist die, ob es möglich ist, Tiere mit einem Gemenge von einfachen organischen und anorganischen Nährstoffen dauernd am Leben zu erhalten. In den oben zitierten Versuchen von Bunge und Lunin gelang dies nicht. Spätere Forscher, wie Hall und Steinitz, Falta und Noeggerath kamen zum Teil zu besseren Resultaten; aber erst Röhmann<sup>b</sup>) ist es gelungen, dem Ziele wesentlich näher zu kommen. Er verwendete zu seinen Versuchen Mäuse, die mit einem Gemenge von Kusein. Hühnereiweise, Vitellin, Kartoffelstärke, Weizenstärke, Margarin und Salzen gefüttert wurden. Bei dieser Nahrung blieben die Tiere mehrere Monate bei un-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 32.

<sup>3)</sup> Hirschpeld, Virchows Arch. 114; Kumagawa, ebenda 116; Klenperer, Zeitsehr, f, klin, Med. 16; Siván, Skand, Arch. f, Physiol. 10 u. 11; Landergren I. c., Fussnote 1, S. 729, vergl. Malys Jahresber. 32.

<sup>3)</sup> Vergl. HORBACZEWSKI, MALYS Jahresber, 31, S. 715.

<sup>4)</sup> PELUGERS Arch. 50.

<sup>5)</sup> Hall, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896; Steinitz, Über Versuche mit künstlicher Ernährung, Inaug.-Disa., Breslau 1900; Falta u. Noeggerath, Hofmeistere Beiträge 7; Röhmann, klin. therap. Wochenscht. Nr. 40, 1902.

verändertem Körpergewicht und warfen Junge. Es gelang aber nicht, die letzteren mit der künstlichen Ernährung aufzuziehen. Ein besseres Resultat wurde nach Beigabe von etwas Malz zu der Nahrung erhalten. Es gelang nämlich nunmehr, Mäuse, die bei künstlicher Ernährung erzeugt und geboren waren, bei mengen waren bei mengen weiterer künstlicher Ernährung bis zur Geschlechtsreife aufzuziehen. Mäuse blieben aber etwas kleiner als normale, und es wurden von ihnen keine ausgetragenen, lebendigen Jungen erhalten. Sieht man davon ab, dass die verfütterten Nährstoffe nicht sämtliche (Hühnereiweiss, Malz) einfache, reine Nährstoffe sind, so schien also das künstliche Nahrungsgemenge wenigstens für die ausgewachsenen Tiere für längere Zeit hinreichend gewesen zu sein, während es dagegen für das Aufziehen ganz junger Tiere keine ganz vollkommene Nahrung war.

Fütterun mit Gestoffen.

### IV. Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung.

Für den Fleischfresser kann, wie oben erwähnt, ein möglichst fettarmes Fleisch eine vollständige und völlig hinreichende Nahrung sein. Da das Eiweiss ausserdem durch seinen Stickstoffgehalt eine ganz besondere Stellung unter den organischen Nahrungsstoffen einnimmt, dürfte es am passendsten sein, hier zuerst den Stoffwechsel bei ausschliesslicher Fleischfütterung zu besprechen.

Der Stoffwechsel bei eiweissreicher Nahrung, d. h. bei ausschliesslicher Fütterung mit möglichst fettarmem Fleisch.

Mit steigender Eiweisszufuhr werden der Eiweisszerfall und die Stickstoffausscheidung gesteigert, und zwar der Eiweisszufuhr ziemlich proportional.

Hat man einem Fleischfresser täglich als Nahrung eine bestimmte Menge Fleisch gegeben und vermehrt man nun plötzlich die Fleischration, so hat dies in erster Linie einen gesteigerten Eiweisszerfall, resp. eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge. Füttert man ihn nun einige Zeit mit derselben täglichen grösseren Fleischmenge, so findet man, dass ein Teil von dem Stickstoffe des verfütterten Eiweisses zwar im Körper verbleibt, dass aber dieser Teil fast von Tag zu Tag abnimmt, während die Stickstoffausscheidung eine entsprechende tägliche Steigerung erfährt. Auf diese Weise bringt man es zuletzt dabin, dass Stickstoffgleichgewicht eintritt, dass also die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffes der Stickstoffmenge des resorbierten Eiweisses oder Fleisches gleich Wenn man umgekehrt einem, in Stickstoffgleichgewicht befindlichen, mit grösseren Fleischmengen gefütterten Tiere plötzlich eine kleinere Fleischmenge pro Tag gibt, so muss das Tier eine von Tag zu Tag abnehmende Menge seines stickstoff eigenen Körpereiweisses abgeben. Stickstoffausscheidung und Eiweisszerfall scheidung nehmen stetig ab, und auch hier kann das Tier in Stickstoffgleichgewicht übergehen oder diesem Zustande sich nähern. Diese Verhältnisse werden durch folgende Zahlen (von Voit) beleuchtet.

Stickstof

<sup>1)</sup> HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 110.

F	ch der Nah	Fleischumsatz im Körper in g pro									
Vor d	lem	Versuche	Während des	Versuches	1.	2.	3.	4.	5.	6.	1.
1.		500	1500		1222.	1310.	1390.	1410.	1440.	1450.	1500.
2.		1500	1000		1153.	1086.	1088.	1080.	1027.		

Im ersten Falle (1) war der Fleischumsatz vor dem Anfange der eigentlichen Versuchsreihe, bei Verfütterung von 500 g Fleisch, 447 g und er nahm also schon am ersten Versuchstage, nach Verfütterung von 1500 g Fleisch, höchst bedeutend zu. In dem zweiten (2) dagegen, in welchem das Tier vorher mit 1500 g Fleisch in Stickstoffgleichgewicht war, nahm umgekehrt der Fleischumsatz am ersten Versuchstage, mit nur 1000 g Fleisch, bedeutend ab Stickstoff, und am fünften Tage war Stickstoffgleichgewicht nahezu eingetreten. Während scheidung, dieser Zeit gab das Tier von seiner eigenen Fleischmasse täglich Eiweiss ab. Von einer unteren Grenze an, unterhalb welcher das Tier von seinem eigenen Körpereiweiss verliert, und bis zu einem Maximum, welches von der Verdauungsund Resorptionsfähigkeit des Darmkanales abhängig zu sein scheint, kann auch ein Fleischfresser mit den verschiedensten Eiweissmengen der Nahrung in Stickstoffgleichgewicht sich versetzen,

Auf die Grösse des Eiweisszerfalles wirkt ausser der Grösse der Eiweisszufuhr auch der Eiweissbestand des Körpers ein. Ein durch vorausgegangene, reichliche Fleischnahrung eiweissreich gewordener Körper muss, um einen Eiweissverlust zu verhüten, mit der Nahrung mehr Eiweiss als ein eiweissarmer Körper aufnehmen.

Hinsichtlich der Geschwindigkeit, mit welcher die Eiweisszersetzung erfolgt, hat FALTA 1) gefunden, dass beim Menschen, nicht aber oder jedenfalls nicht in demselben Grade beim Hunde, recht grosse Unterschiede zwischen verschiedenen Eiweissstoffen bestehen. So wird nach Verfütterung von reinen Eiweissstoffen die Hauptmenge des Stickstoffes viel rascher nach Verfütterung von Kasein als von genuinem Ovalbumin ausgeschieden. Das letztere wird jedoch nach erfolgter Denaturation durch Koagulation wesentlich leichter als in nativem zersetzung. Zustande abgebaut, was dafür spricht, dass eine ungleiche Resistenz der verschiedenen Eiweissstoffe gegen die Verdauungssäfte hierbei eine Rolle spielt. Selbst bei Verfütterung von leicht zersetzlichen Eiweisskörpern dauert es immer mehrere Tage, bis der gesamte, entsprechende Stickstoff wieder ausgeschieden wird, was nach Falta wahrscheinlich von einem stufenweisen Abbau des Eiweisses herrührt. Aus der ungleichen Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Eiweissstoffe zersetzt werden, folgt auch, dass beim Übergang von einer eiweissarmen zu einer eiweissreicheren Nehrung die Zeit, innerhalb welcher Stickstoffgleichgewicht eintritt, auch von der Art des in der Nahrung vorwiegend enthaltenen Eiweisses abhängig ist.

Über den Fettumsatz bei einseitiger Eiweissnahrung sind von Petten-KOFER und Voit Untersuchungen ausgeführt worden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass mit steigenden Mengen Eiweiss in der Nahrung der tägliche

<sup>1)</sup> Deutsch. Arch. f. klin, Med. 86.

Fettumsatz abnehmen kann, und die Verff. zogen, wie oben Kap. 10 ausgeführt worden, aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass sogar eine Neubildung von Fett aus Eiweiss unter Umständen geschieht. Die, namentlich von Pflüger Fettumsat gegen diese Versuche gemachten Einwendungen, wie auch die Beweise für eine Fettbildung aus Eiweiss überhaupt, sind ebenfalls in dem fraglichen Kapitel angeführt worden.

Nach der Lehre Pflügers kann das Eiweiss nur in indirekter Weise die Fettbildung beeinflussen, nämlich dadurch, dass es statt der stickstofffreien Stoffe verbrannt wird und hierdurch Fett und fettbildende Kohlehydrate erspart. Fettsparung durc
Wird so viel Eiweiss in der Nahrung zugeführt, als zur Befriedigung des geEiweiss. samten Nahrungsbedürfnisses notwendig ist, so hört die Fettzersetzung auf; und wenn nebenbei auch stickstofffreie Nährstoffe aufgenommen werden, so werden diese nicht verbrannt, sondern im Tierkörper aufgespeichert — das Fett als solches und die Kohlehydrate wenigstens zum allergrössten Teil als Fett.

Als "Nahrungsbedürfnis" bezeichnet PFLUGER hierbei die kleinste Menge magersten Fleisches, welche Stickstoffgleichgewicht erzeugt, ohne dass nebenbei Fett oder Kohlehydrate zur Zersetzung gelangen. In Ruhe und bei mittlerer Temperatur wurden für Hunde gefunden pro 1 g Fleischgewicht (nicht Körpergewicht, weil das Fett, welches oft einen bedeutenden Bruchteil des Körpergewichtes ausmachen kann, nach ihm als gleichsam tote Masse nichts verbraucht) 2,073 bis 2,099 g Stickstoff (im gefütterten Fleisch). Selbst wenn die Eiweisszufuhr dieses Nahrungbedürfnis überschreitet, steigt noch der Eiweisszerfall, wie Pflüger gefunden hat, mit steigender Zufuhr bis zur Grenze des Verbedürfni dauungsvermögens, welche Grenze bei einem Hunde von 30 kg ungefähr bei Eiweise-2600 g Fleisch liegt. Hierbei wurde in den Versuchen PFLÜGERS nicht sämtliches, in Überschuss zugeführtes Eiweiss vollständig zersetzt, sondern es wurde ein Teil davon im Körper zurückgehalten. PFLÜGER vertritt deshalb auch den Satz, "dass auch ohne Fett oder Kohlehydrat ausschliessliche Eiweisszufuhr eine Eiweissmästung nicht ausschliesse."

Aus dem oben von der Eiweisszersetzung beim Hungern und bei einseitiger Eiweissnahrung Gesagten folgt, dass die Eiweisszersetzung im Tierkörper nie aufhört, dass ihre Grösse in erster Linie von der Grösse der Eiweisszufuhr abhängt und dass der Tierkörper die Fähigkeit hat, innerhalb weiter Grenzen die Eiweisszersetzung der Eiweisszufuhr anzupassen.

Diese und einige andere Eigentümlichkeiten der Eiweisszersetzung haben Voir zu der Ansicht geführt, dass nicht alles Eiweiss im Körper gleich leicht zersetzt werde. Voit unterscheidet das in den Gewebselementen fixierte und so zu sagen organisierte Eiweiss, das Organeiweiss, von demjenigen Eiweiss, welches mit dem Säftestrome im Körper und dessen Geweben zirkuliert und von den lebenden Gewebszellen aus der sie umspülenden interstitiellen Flüssigkeit aufgenommen und zum Zerfall gebracht wird. Dieses zirkulierende Eiweiss soll

<sup>1)</sup> Vergl. hierüber SCHÖNDORFF, PFLÜGERs Arch. 71.

ferner nach Voir leichter und schneller als das Organeiweiss zerfallen. Wenn also bei einem hungernden Tiere, welches vorher mit Fleisch gefüttert worden Organ-eiweiss und ist, in den ersten Hungertagen ein reichlicher, rasch abnehmender Eiweisszerfall zirkulieren- vorkommt, während im weiteren Verlaufe der Hungerperiode der Eiweisszerfall kleiner und mehr gleichmässig ist, so soll dies daher rühren, dass in den ersten Hungertagen hauptsächlich der Vorrat an zirkulierendem Eiweiss und in den späteren hauptsächlich Organeiweiss unter die Bedingungen des Zerfalles gerät.

Die Gewebselemente sollen Apparate verhältnismässig stabiler Natur sein, welche die Fähigkeit haben, Eiweiss aus der umspülenden Gewebsflüssigkeit aufzunehmen und zu verarbeiten, während von ihrem eigenen Eiweiss, dem Organeiweiss, gewöhnlich nur eine kleine Menge, nach Voit täglich etwa 1 p. c., der Zerstörung anheimfallen soll. Mit gesteigerter Eiweisszufuhr wird auch, wenig-'stens zu einem gewissen Grade, die Lebenstätigkeit der Zellen und ihre Fähigkeit, Nahrungseiweiss zu zersetzen, gesteigert. Wenn nach gesteigerter Eiweisszufuhr Stickstoffgleichgewicht erreicht worden ist, würde dies also bedeuten, dass die eiweisszersetzende Fähigkeit der Zellen dahin gesteigert worden, dass durch Organ-etweiss und sie gerade ebenso viel Eiweiss umgesetzt als mit der Nahrung dem Körper zuzirkulieren-des Eiweiss, geführt wird. Wird durch gleichzeitige Zufuhr von anderen, stickstofffreien Nahrungsmitteln (vergl. unten) der Eiweisszerfall herabgesetzt, so kann ein Teil des zirkulierenden Eiweisses gewissermassen Zeit finden, von den Geweben fixiert und organisiert zu werden, und die Fleischmasse des Körpers nimmt in diesem Während des Hungerns oder beim Mangel an Eiweiss in der Nahrung würde umgekehrt ein Teil des Organeiweisses in zirkulierendes Eiweiss übergehen und umgesetzt werden, und in diesem Falle würde also die Fleischmasse des Körpers abnehmen.

Die Berechtigung dieser Anschauung Voits wird indessen von mehreren Forschern geleugnet, und sie ist namentlich von PFLÜGER heftig angegriffen worden. PFLUGER spricht - dabei zum Teil auf einer Untersuchung von seinem Schüler Schöndorff<sup>1</sup>) sich stützend — die Ansicht aus, dass die Grösse des Eiweisszerfalles nicht von der Menge des zirkulierenden Eiweisses, sondern von dem jeweiligen Ernährungzustande der Zellen abhängt, eine Ansicht, die indessen mit der Lehre Voits, wenn der Verf. dieselbe nicht missverstanden hat, wohl kaum in scharfem Widerspruche stehen dürfte. Voit 2) hat bekanntlich schon längst den Satz ausgesprochen, dass die Bedingungen des Zerfalles der Stoffe etweiss und im Körper in den Zellen sich vorfinden, und auch das zirkulierende Eiweiss des Eiweiss, wird wohl also nach Voit erst dann dem Zerfalle anheimfallen, wenn es vorher von den Zellen aus der sie umspülenden Flüssigkeit aufgenommen worden Der Kernpunkt der Vortschen Lehre dürfte wohl auch der sein, dass nicht alles Eiweiss gleich leicht im Körper zerfällt. Das organisierte Eiweiss, welches

von den Zellen fixiert und in den Bau derselben eingefügt worden ist, zerfällt

<sup>1)</sup> PFLÜGER, in seinem Arch. 54; SCHÖNDORFF, ebenda 54.

<sup>2)</sup> Vergl. Zeitschr. f. Biologie 11.

nach Voits Ansicht weniger leicht als das von den Zellen aus der Nährflüssigkeit aufgenommene Eiweiss, welches als Material für den chemischen Aufbau des viel mehr komplizierten organisierten Eiweisses dienen soll. Dieses Nahrungseiweiss, welches mit den Säften zirkuliert, bevor es von den Zellen aufgenommen worden ist, und welches dementsprechend nach der Ansicht Voits sowohl in den Säften wie in den Zellen vorrätig vorkommen kann, hat er zirkulierendes Eiweiss oder Vorratseiweiss genannt. Es ist wahr, dass diese Namen zu Missverständnissen Veranlassung geben können, und man dürfte deshalb auch nicht zu viel Gewicht auf sie legen. Das wesentlichste der Vorrschen Lehre dürfte nämlich wohl die Annahme sein, dass das Nahrungseiweiss von den Zellen leichter als das organisierte, eigentliche Protoplasmaeiweiss zerstört werde, und diese Annahme lässt sich wohl gegenwärtig ebenso wenig strenge widerlegen als exakt beweisen.

Die Untersuchungen der letzten Jahre, namentlich die von Folin, welche zeigen, dass die Menge einiger stickstoffhaltigen Harnbestandteile wie des Kreatinins, der Harnsäure und der, neutralen Schwefel enthaltenden Verbindungen von der Menge des aufgenommenen Nahrungseiweisses fast unabhängig ist, während die Menge des Harnstoffes von der Eiweisszufuhr bestimmt wird, sprechen unzweifelhaft zugunsten der Ansicht von Vort, dass man zwischen der eiwelss Zersetzung des eigentlichen Zelleiweisses und des Nahrungseiweisses unterscheiden Dies hat auch Folin Veranlassung gegeben, zwischen endogenem und exogenem Eiweiss-Stoffwechsel zu unterscheiden. Die Erfahrungen über die Eiweissmast und das von Schreuer<sup>1</sup>) nachgewiesene Bestreben des Körpers, beim Übergang zu gewöhnlicher Nahrung nach der Eiweissmästung bald auf den alten Bestand vor der Überfütterung mit Eiweiss sich einzustellen, sprechen auch dafür, dass das vom Körper zurückgehaltene Eiweiss nicht dem übrigen Körpereiweiss ganz gleichwertig ist.

Diese Frage steht übrigens in naher Beziehung zu einer anderen, der nämlich, ob das von aussen aufgenommene Nahrungseiweiss als solches zerfällt oder vorerst organisiert, d. h. in das spezifische Zelleneiweiss übergeführt wird. Auf diese Frage werfen die von Panum, Falck u. a. 2) ausgeführten Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Harnstoffausscheidung nach einer eiweissreichen Mahlzeit einiges Licht. Aus diesen, an Hunden ausgeführten Untersuchungen ergibt sich nämlich, dass die Harnstoffausscheidung fast unmittelbar nach einer eiweissreichen Mahlzeit ansteigt und ihr Maximum in etwa der sechsten Stunde erreicht, zu welcher Zeit etwa die Hälfte der dem verzehrten Eiweiss entsprechenden Stickstoffmenge ausgeschieden worden ist. innert man sich nun ferner, dass, nach einer Beobachtung von SCHMIDT-MÜL- scheidt

<sup>1)</sup> FOLIN, Amer. Journ. of Physiol, 18; SCHREUER, PELÜGERS Arch. 110.

<sup>2)</sup> PANUM, Nord. Med. Arkiv 6; FALCE, vergl. HERMANNS Handb. 6, Tl. 1, S. 107. Nähere Angaben über die Kurve der Stickstoffausscheidung bei Menschen findet man bei TSCHENLOFF, korrespond. Blatt schweiz. Ärzte 1896; ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. 65 und VERAGUTH, Journ. of Physiol. 21; SLOSSE, MALYS Jahresber. 81.

HEIM 1) an einem Hunde, in den ersten zwei Stunden nach der Mahlzeit etwa 37 p. c. und am Ende der sechsten Stunde etwa 59 p. c. des verzehrten Eiweisses resorbiert worden sind, so ist es wohl nicht unwahrscheinlich, dass die vermehrte Stickstoffausscheidung nach der Mahlzeit durch eine Zersetzung von verdautem und resorbiertem, nicht vorher organisiertem Nahrungseiweiss bedingt ist. Wollte man annehmen, dass das zerfallende Eiweiss vorher organisiert gewesen sein müsste, so würde die nach einer eiweissreichen Mahlzeit enorm gesteigerte Stickstoffausscheidung einen in kurzer Zeit verlaufenden, so raschen und umfassenden Zerfall und Wiederaufbau der Gewebe voraussetzen, dass ein solcher kaum anzunehmen und jedenfalls nicht bewiesen ist.

tickstoffusscheiung und erdauung Die tiefgehende Spaltung der Eiweissstoffe bei der Verdauung und die wiederholt beobachtete Desamidierung von Aminosäuren im Tierkörper machen es wahrscheinlich, dass die reichliche Stickstoffausscheidung nach einer eiweissreichen Nahrung grösstenteils von einem stufenweisen Abbau des Nahrungseiweisses infolge der Verdauung, wobei einige Atomkomplexe leichter als andere abgespalten werden, herrührt. Die reichliche Stickstoffausscheidung durch den Harn nach reichlicher Eiweisszufuhr könnte also vielleicht grösstenteils von solchen abgespaltenen, stickstoffhaltigen Atomkomplexen herrühren, deren Stickstoff als Ammoniak abgespaltet und von dem Körper also nicht verwertet wird. Zugunsten einer solchen Auffassung spricht auch die von Nencki und Zaleski beobachtete reichliche Ammoniakbildung in den Zellen des Verdauungsapparates nach einer eiweissreichen Nahrung.

In diesem Zusammenhange ist auch daran zu erinnern, dass nach den von Schepski bestätigten Untersuchungen von Riazantseff die nach Aufnahme von Nahrung gesteigerte Stickstoffausscheidung zum Teil von der gesteigerten Arbeit der Verdauungsdrüsen herrührt. Die als eine Stütze hierfür angeführte Beobachtung Riazantseffs<sup>3</sup>), dass die Scheinfütterung eine gesteigerte Stickstoffausscheidung bedingt, steht jedoch im Widerspruch zu einer neueren Untersuchung von Cohnheim und kann also nicht als Beweis herangezogen werden.

Oben ist angedeutet worden, dass andere Nahrungsstoffe den Eiweisszerfall herabsetzen können, und ein solcher Nahrungsstoff ist der Leim. Der Leim und die Leimbildner scheinen im Körper nicht in Eiweiss übergehen zu können, und das letztere kann in der Nahrung nicht ganz durch Leim ersetzt werden. Füttert man z. B. einen Hund mit Leim oder Fett, so verliert er an Körpereiweiss, selbst wenn die Menge des Leimes so gross ist, dass das Tier mit ebenso viel Fett und einer Fleischmenge, welche gerade ebenso viel Stickstoff wie die fragliche Menge Leim enthält, in Stickstoffgleichgewicht verharren können

lährwert sa Leimes

<sup>1)</sup> Arch. f (Anat. u.) Physiol, 1879.

<sup>2)</sup> Arch, des scienc, biol, de St. Pétersbourg 4; SALASKIN, Zeitschr. f. physiol, Chem. 25: "TNCKI u. ZALESKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37.

<sup>8)</sup> Arch. des scienc, biol. de St. Pétersbourg 4, S. 393; SCHEPSKI, MALYS Jahresber. COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

würde. Dagegen hat der Leim, wie zuerst VOIT und PANUM und OERUM 1) gezeigt haben, einen grossen Wert als Eiweiss ersparendes Nahrungsmittel, und er kann sogar unter Umständen in noch höherem Grade als Fett und Kohlehydrate die Eiweisszersetzung herabsetzen. Dies ist aus folgendem tabellarischen Auszug aus den Versuchen Vorts an einem Hunde ersichtlich.

Nahrung pro Tag				F	leisch
Fleisch	Leim	Fett	Zucker	zersetzt	am Körper
400	0	200	0	450	<b>— 5</b> 0
400	0	0	250	439	39
400	<b>20</b> 0	0	0	356	+ 44

Zu ähnlichen Ergebnissen ist später J. MUNK<sup>2</sup>) durch noch mehr entscheidende Versuche gelangt. Er fand beim Hunde, dass bei gemischter Kost, die etwa 3,7 g Eiweiss pro Körperkilo enthielt, wovon knapp 3,6 g zerstört wurden, volle 5/6 durch Leim ersetzt werden konnten. Derselbe Hund zersetzte Nahrwert am zweiten Hungertage reichlich dreimal so viel Eiweiss wie bei Leimfütterung. Munk konstatierte ebenfalls, dass der Leim eine bedeutend viel grössere eiweissersparende Wirkung als das Fett und die Kohlehydrate hat.

Diese Fähigkeit des Leimes, Eiweiss zu ersparen, erklärt Voit durch die Annahme, dass der Leim statt eines Teiles des zirkulierenden Eiweisses zersetzt wird, wodurch ein Teil des letzteren organisiert werden kann.

Über die Grösse der durch Leim zu erreichenden Eiweissersparung liegen neuere Untersuchungen von KRUMMACHER und KIRCHMANN vor. Die Grösse der Eiweisszersetzung während der Leimfütterung wurde hier auf die Grösse derselben im Hunger bezogen, und es ergab sich, dass von der im Hunger zersetzten Eiweissmenge 35-37,5 p. c. durch Leim erspart werden konnten. Den sparwert physiologischen Nutzeffekt des Leimes fand Krummacher gleich 3,88 Kal. für des Leimes 1 g, was etwa 72,4 p. c. von dem Energieinhalte des Leimes entspricht. KAUF-MANN 8) welcher in Versuchen an Hunden fand, dass 1/5 des Eiweissstickstoffes glatt durch Leimstickstoff sich ersetzen liess, hat in einem Selbstversuche mit 93 p. c. Leim-N, 4 p. c. Tyrosin-, 2 p. c. Zystin- und 1 p. c. Tryptophan-N, statt des gleichen Quantums Eiweiss-N in der Vor- und Nachperiode, gefunden, dass der mit Aminosäuren versetzte Leim dem Eiweisse physiologisch nahezu gleichwertig war.

Der Leim kann auch den Fettverbrauch ein wenig herabsetzen, wenn er auch in dieser Hinsicht lange nicht einen so hohen Wert wie die Kohlehydrate hat.

In naher Beziehung zu der Frage von dem Nährwerte des Eiweisses und des Leimes steht auch die Frage von dem Nährwerte der Albumosen (und Peptone). Die von früheren Forschern, MALY, PLOSZ und GYERGYAY und ADAMKIEWICZ ausgeführten Untersuchungen hatten es wahrscheinlich gemacht, dass ein Tier mit einer Nahrung, welche kein anderes Eiweiss als Pepton (Albu-

<sup>1)</sup> VOIT l. c., S. 123; PANUM u. OERUM, Nord. Med. Arkiv 11.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 58.

<sup>3)</sup> Khummacher, Zeitschr. f. Biologie 42; Kirchmann, ebenda 40; Kaufmann, PFLÜGERS Arch. 109.

mosen) enthält, nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern sogar seinen Eiweissbestand vermehren kann. Durch spätere, mehr exakte Versuche von Pollitzer, Zuntz und Munk hat man dann zu beweisen versucht, dass die Albumosen wenigstens in kurzdauernden Versuchsreihen den vollen Nährwert des Eiweisses haben können. Nach POLLITZER gilt dies sowohl für verschiedene Albumosen wie für echtes Pepton, was indessen mit den Erfahrungen von Ellinger nicht im Einklange ist. Nach Ellinger 1) soll nämlich das echte Antipepton (Drüsenpepton) nicht imstande sein, das Eiweiss völlig zu ersetzen und den Verlust von Eiweiss am Tierkörper zu verhindern. hat es nach ihm wie der Leim die Fähigkeit, das Eiweiss zu ersparen. selbe Ansicht ist schon längst von Voit ausgesprochen worden. Nach ihm können die Albumosen und Peptone zwar für kürzere Zeit, nicht aber auf die Dauer, das Eiweiss ersetzen; sie können Eiweiss ersparen, nicht aber in Eiweiss übergehen. Nach den Untersuchungen von Blum sollen auch verschiedene Albumosen einen verschiedenen Nährwert haben können. In den Versuchen von Blum<sup>2</sup>) war nämlich die Heteroalbumose des Fibrins nicht imstande, für das Eiweiss der Nahrung einzutreten, während die Kaseinprotalbumose diese Fähigkeit hatte.

Peptone.

ler Albu-losen und

Peptone.

Die noch nicht hinreichend aufgeklärte Frage über den Nährwert der Albumosen und Peptone ist übrigens in ein neues Stadium hineingetreten durch die in einem vorigen Kapitel (Kap. 9) erwähnten neueren Anschauungen über die Resorption des Eiweisses, deren zufolge das Eiweiss zum grossen Teil weder als Albumosen noch als Peptone, sondern als einfachere Spaltungsprodukte resorbiert werden soll. Aus diesen einfachen Produkten würde dann, wie in b umo sen dem vorigen (Kap. 9, Resorption) erwähnt wurde, eine Eiweisssynthese im Körper zustande kommen können. Selbst wenn eine solche Synthese vorkommt und wenn es möglich wäre, den Körper auf die Dauer mit Gemengen von Verdauungsprodukten zu ernähren, würde hieraus jedoch nicht folgen, dass auch die Albumosen und Peptone für das Eiweiss der Nahrung vollständig eintreten können. Die Albumosen und Peptone entstehen nämlich durch Spaltungen; und es könnten in ihnen vielleicht gewisse Atomkomplexe fehlen, die in dem Gemenge der Spaltungsprodukte noch vorkommen und die für eine Regeneration besonderer Eiweisskörper notwendig sind.

Über den Wert des Asparagins liegt eine Fülle von Untersuchungen vor 3), deren Resultate jedoch nicht so eindeutig sind, dass sie ganz sichere

<sup>1)</sup> MALY, PFLÖGERS Arch. 9; PLÓSZ u. GYERGYAY, ebenda 10; ADAMKIEWICZ, Die Natur und der Nährwert des Peptons, Berlin 1877; POLLITZER, PFLÜGERS Arch. 37, S. 301; ZUNTZ, ebenda S. 313; MUNK, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1889, S. 20 und Deutsch. med. Wochenschr. 1889; ELLINGER, Zeitschr, f. Biologie 38 (Literaturangaben).

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 30; Voit l. c., S. 394.

<sup>3)</sup> WEISKE, Zeitschr. f. Biologie 15 u. 17 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890, S. 945; MUNK, VIRCHOWS Arch. 94 u. 98; POLITIS, Zeitschr. f. Biologie 28; vergl. auch MAUTHNER, ebenda 28; GABRIEL, ebenda 29 und Voit, ebenda 29, S. 125; KELLNER, MALY 8 Jahresber. 27 und Zeitschr. f. Biologie 89; KELLNER u. KÖHLER, Chem. Zentralbl. I, 190 6 VÖLTZ, PFLÜGERS Arch. 107; v. STRUSIEWICZ, Zeitschr. f. Biolog. 47.

Schlüsse gestatten. Die Versuche an Pflanzenfressern deuten jedoch darauf hin, dass das Asparagin kaum einen Ansatz von Eiweiss bewirkt, dagegen eine indirekte, eiweissersparende Wirkung ausüben kann und als Wärmeerzeuger dient. Asparagin. Die eiweissersparende Wirkung scheint wenigstens zum Teil auf eine die Verdanung befördernde Wirkung zurückzuführen sein. Beim Fleischfresser (J. Munk) und bei Mäusen (Voit und Politis) scheint das Asparagin keine oder jedenfalls eine nur sehr geringe eiweissersparende Wirkung zu haben. Wie es beim Menschen wirkt, ist nicht bekannt,

Der Stoffwechsel bei einer aus Eiweiss mit Fett oder Kohlehydraten bestehenden Nahrung. Das Fett kann den Eiweisszerfall nicht aufheben oder verhindern; dagegen kann es ihn herabsetzen, und das Fett kann also eiweissersparend wirken. Dies wird aus den folgenden Zahlen von Vorr 1) ersichtlich. A gibt die Mittelzahlen für drei und B für sechs Tage an.

	Nahr	ung	Fl	eisch
	Fleisch	Fett	Umgesetzt	am Körper
A	1500	0	1512	- 12
B	1500	150	1474	+ 24

Wie das Fett der Nahrung wirkt nach Vort auch das Körperfett, und die eiweissersparende Wirkung des letzteren kann derjenigen des Nahrungsfettes gewicht verbleiben, sondern sogar seinen Vorrat an Körpereiweiss vermehren Elweissgewicht verbleiben, sondern sogar seinen Vorrat an Körpereiweiss vermehren ersparende
Wirkung sich zuaddieren, so dass ein fettreicherer Körper nicht nur in Stickstoffgleichkann bei denselben Eiweiss- und Fettmengen der Nahrung, bei welchen in einem Wirkung mageren Körper ein Verlust an Eiweiss stattfindet. In einem fettreichen Körper wird also durch eine bestimmte Fettmenge eine grössere Menge Eiweiss vor dem Zerfalle geschützt als in einem mageren.

Wegen der eiweissersparenden Wirkung des Fettes kann, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, ein Tier, welches einen Zusatz von Fett zur Nahrung erhält, seinen Eiweissbestand vermehren bei Fütterung mit einer Fleischmenge, welche an sich zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes unzureichend ist,

Wie die Fette haben auch die Kohlehydrate eine eiweissersparende Wirkung. Bei Zusatz von Kohlehydraten zu der Nahrung kann der Fleischfresser nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern es kann beim ihm dieselbe Fleischmenge, welche an und für sich unzureichend ist und ohne Kohlehydrate zu einem Verluste von Körpereiweiss führt, bei gleichzeitiger Aufnahme von Kohlehydraten einen Ansatz von Eiweiss erzeugen. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich 2).

	Nal	arung		Flei	eisch am Körper — 58			
Fleisch	Fett	Zueker	Stärke	Umgesetzt	am Körper			
500	250	-	-	558	- 58			
500	-	300	-	466	+ 34			
500	-	200	-	505	- 5			
500	_	_	250	745	+ 55			
800	200	-		773	+ 27			
2000	_	_	200-300	1792	+ 208			
2000	250	T	-	1883	+ 117			

ersparende Wirkning

<sup>1)</sup> VOIT in HERMANNS Handb. 6, S. 130.

<sup>2)</sup> VOIT, ebenda, S. 143.

Riweiss SORTET.

Die Ersparung von Eiweiss durch Kohlehydrate ist, wie die Zahlen zeigen, etwas grösser als die durch Fette. Nach Voit betrug jene als Mittel 9 p. c. und diese 7 p. c. des vorher ohne Zulage von stickstofffreien Stoffen gegebenen Eiweisses. Steigende Mengen Kohlehydrate in der Nahrung setzen auch nach Volt mehr regelmässig und konstant als steigende Fettmengen den Eiweissumsatz herab. Auch ATWATER und BENEDICT 1) fanden, dass die Kohlehydrate als Eiweisssparer dem Fette etwas überlegen sind.

Wegen dieser grösseren eiweissersparenden Wirkung der Kohlehydrate setzen die Pflanzenfresser, die im allgemeinen reichliche Mengen Kohlehydrate aufnehmen, leicht Eiweiss an (Voit).

Die grössere eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate im Verhältnis zu derjenigen der Fette kommt, wie Landergren?) gezeigt hat, in noch höherem Grade zur Geltung bei stickstoffarmer Nahrung oder bei Stickstoffhunger, in welchem Falle die Kohlehydrate doppelt so stark eiweissersparend wie eine isodyname Fettmenge wirken können.

Die eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate und der Fette ist im allgemeinen bei einseitiger Zufuhr der einen oder anderen dieser zwei Gruppen von Nährstoffen studiert worden. Man könnte deshalb fragen, ob der zwischen Fetten und Kohlehydraten bei solcher Versuchsanordnung beobachtete Unterschied auch bei gleichzeitiger Zufuhr von Kohlehydraten und Fett in wechselnden Verhältnissen zum Vorschein kommt. Es liegt hierüber eine Versuchsreihe von Tallquist<sup>8</sup>) vor. In der einen Periode war die Zufuhr 16,27 g N, 44 g ette und Fett und 466 g Kohlehydrate, in der zweiten 16,08 g N, 140 g Fett und regrete als 250 g Kohlehydrate bei fast derselben Kalorienzufuhr 2867, resp. 2873 Kal. In beiden Fällen wurde fast vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreicht und die Kohlehydrate ersparten nicht erheblich mehr Eiweiss als das Fett. deshalb wohl möglich, dass das Fett etwa dieselbe eiweissersparende Wirkung wie eine isodyname Menge von Kohlehydraten hat, wenn nur der Kohlehydratgehalt der Nahrung nicht unter ein bisher nicht bekanntes Minimum herabsinkt.

Kohlesparer

> Diese Verhältnisse, wie überhaupt die grössere eiweisssparende Wirkung der Kohlehydrate soll nach LANDERGREN<sup>4</sup>) in naher Beziehung zu der Zuckerbildung im Tierkörper stehen. Der Tierkörper bedarf immer des Zuckers, und bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung wird ein Teil des Eiweisses zur Zuckerbildung verbraucht. Dieser Teil kann durch Kohlehydrate, nicht aber durch Fett, aus welchem nach LANDERGREN Kohlehydrate nicht entstehen können, erspart werden. Hierin liegt nun auch nach ihm der wahrscheinliche Grund, warum die Fette bei alleiniger Zufuhr von solchen, nicht aber bei gleichzeitiger hinreichender Zufuhr von Kohlehydraten, eine bedeutend geringere eiweisssparende Wirkung als die letzteren entfalten. Die Fette können nämlich nicht den, be-

Fett und Kohle drate als Ciweiss sparer.

<sup>1)</sup> Vergl. Ergebnisse d. Physiol. 8.

<sup>2)</sup> l. c., Inaug. Diss. und Skand, Arch. f. Physiol. 14.

<sup>8)</sup> Finska Läkaresällskapets handl. 1901; vergl. auch Arch. f. Hygiene 41.

<sup>4)</sup> l. c., Innug. Diss.; vergl. auch Skand. Arch. f. Physiol. 14.

hufs einer Zuckerbildung bei Kohlehydratmangel notwendigen Eiweisszerfall verhüten.

Das Gesetz von dem Ansteigen des Eiweisszerfalles mit steigender Eiweisszufuhr kommt auch bei einer aus Eiweiss mit Fett und Kohlehydraten bestehenden Nahrung zur Geltung. Auch in diesem Falle ist der Körper bestrebt, seine Eiweisszersetzung der Zufuhr anzuschmiegen; und wenn der tägliche Kalorienbedarf durch die Nahrung vollständig gedeckt wird, kann der Organismus innerhalb weiter Grenzen mit verschiedenen Eiweissmengen in Stickstoffgleichgewicht sich setzen.

Die oberste Grenze der möglichen Eiweisszersetzung pro kg und Tag ist nur für den Fleischfresser ermittelt worden. Für den Menschen ist sie noch unbekannt, und ihre Bestimmung ist auch in praktischer Hinsicht von untergeordneter Bedeutung. Um so wichtiger ist es dagegen, die untere Grenze kennen zu lernen, und hierüber liegen mehrere, schon etwas ältere Untersuchungsreihen sowohl an Menschen wie an Hunden vor (Hirschfeld, Kuma-GAWA, KLEMPERER, MUNK, ROSENHEIM 1) u. a.). Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass die untere Grenze des Eiweissbedürfnisses beim Menschen für einen Zeitraum von einer Woche oder darunter bei mittlerem Körpergewicht bei etwa 30-40 g Eiweiss oder bei 0,4-0,6 g, pro kg berechnet, liegt. Als untere Untere des Grenze (Schwellenwert des Eiweissbedürfnisses) bezeichnete auch v. Noorden<sup>2</sup>) 0,6 g Eiweiss (resorbiertes Eiweiss) pro kg und Tag. Die obengenannten Zahlen gelten zwar nur für kürzere Versuchsreihen; aber es liegt auch eine Beobachtungsreihe von E. Voit und Constantinidi<sup>8</sup>) über die Kost eines Vegetariers vor, in der auch längere Zeit der Eiweissbestand mit etwa 0,6 g Eiweiss pro kg, annähernd aber nicht ganz vollständig, aufrecht erhalten werden konnte. CASPARI 4) hat ebenfalls Untersuchungen an einem Vegetarier angestellt und in einer 14 Tage dauernden Versuchsreihe bei Zufuhr von im Mittel 0,1 g Stickstoff (in Eiweiss umgerechnet gleich 0,62 g) pro kg als durchschnittliches Resultat fast vollständiges Stickstoffgleichgewicht beobachtet.

Nach den unten zu besprechenden Normalzahlen Voits für den Nahrungsbedarf des Menschen beträgt derselbe für einen mässig arbeitenden Mann von etwa 70 kg Körpergewicht bei gemischter Kost rund 40 Kalorien pro kg (Reinkalorien oder Nettokalorien). In den obigen Versuchen mit sehr eiweissarmer Nahrung war indessen der Kalorienbedarf bedeutend grösser, indem er in einigen Fällen 51 (KUMAGAWA) oder sogar 78,5 Kalorien (KLEMPERER) betrug. Es könnte also scheinen, als würde die obige, sehr niedrige Eiweisszufuhr erst Kalorienbei grosser Verschwendung von stickstofffreien Nährstoffen möglich sein; aber dem gegenüber ist darin zu erinnern, dass bei dem von Volt und Constantinidi Nahrung.

eiweiss-

<sup>1)</sup> Vergl. Fussnote 2, S. 738; ferner MUNK, Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1891 u. 1896; ROSENHEIM, ebenda 1891, PFLÜGERS Arch. 54.

<sup>2)</sup> Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchungen, Berlin 1892, S. 8.

<sup>3)</sup> Zeitschr, f. Biologie 25.

<sup>4)</sup> Physiologische Studien über Vegetarismus, Bonn 1905.

untersuchten Vegetarier, der seit Jahren an einer sehr eiweissarmen und kohlehydratreichen Nahrung gewöhnt war, der Kalorienumsatz pro kg nur 43,7 betrug. In dem von Caspari studiertem Falle war eine Kalorienzufuhr von 41 pro kg völlig genügend.

SIVÉN hat dann in Selbstversuchen gezeigt, dass der erwachsene menschliche Organismus wenigstens kürzere Zeit, ohne Vermehrung der Kalorienzufuhr in der Nahrung über die Norm hinaus, mit einer wesentlich niedrigeren Stickstoffzufuhr in Stickstoffgleichgewicht sich erhalten kann. Bei einer Kalorienzufuhr von 41—43 pro kg konnte er nämlich während 4 Tage bei einer Stickstoffzufuhr von 0,08 g pro kg im Stickstoffgleichgewicht bleiben. Von dem zugeführten Stickstoff war indessen ein Teil von nichteiweissartiger Natur, und die Menge des wahren Eiweissstickstoffes war nur 0,045 g, entsprechend gegen 0,3 g Eiweiss pro kg Körpergewicht. Dass indessen dieser niedrige Wert, welcher übrigens nur für kürzere Zeit gilt, keine Allgemeingültigkeit haben kann, geht aus anderen Beobachtungen hervor. So hat Caspari 1), ebenfalls in einem Selbstversuche, bei viel grösserer Stickstoffzufuhr nicht ganz vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreichen können. Das Eiweissminimum scheint also bei verschiedenen Individuen ein verschiedenes zu sein.

In nächster Beziehung zu dem oben von einer aus Eiweiss und stickstofffreien Nährstoffen bestehenden Nahrung Gesagten steht die wichtige Frage von den Bedingungen für Fett- und Fleischmast im Körper. In dieser Hinsicht ist in erster Linie daran zu erinnern, dass alle Mast eine Überernährung voraussetzt, d. h. eine Zufuhr von Nährstoffen, die grösser als die in derselben Zeit stattfindende Zersetzung ist.

Beim Fleischfresser kann bei ausschliesslicher Fleischfütterung eine Fleischmast stattfinden. Dieselbe ist im Verhältnis zu der zersetzten Eiweissmenge im allgemeinen nicht gross. Wie aus einem Versuche von Pflüger?) an einem Kater hervorgeht, kann sie aber unter günstigen Verhältnissen so weit gehen, dass das Körpergewicht verdoppelt wird. Beim Menschen und bei Pflanzenfressern dagegen kann der Kalorienbedarf nicht durch Eiweiss allein gedeckt werden, und es handelt sich also vor allem um die Bedingungen der Fleischmast bei gemischter Nahrung.

Diese Bedingungen sind auch am Fleischfresser studiert worden, und hierbei ist, wie Voit gezeigt hat, die Relation zwischen Eiweiss und Fett (bezw. Kohlehydraten) von grosser Bedeutung. Wird im Verhältnis zum Eiweiss der Nahrung viel Fett gegeben, wie bei mittleren Fleischmengen mit reichlichem Fettzusatz, so wird Stickstoffgleichgewicht nur langsam erreicht, und der pro Tag zwar nicht sehr grosse aber ziemlich konstante Fleischansatz kann im Laufe der Zeit zu einem bedeutenden Gesamtfleischansatz führen. Wird dagegen viel Fleisch neben verhältnismässig wenig Fett gegeben, so wird der Ansatz von Eiweiss unter Steigerung der Zerstörung von Tag zu Tag geringer, und in wenigen

Fleischmast beim Fleischfrenner

Fleisch-

mast

Grenzwert des Eiweiss bedarfes.

<sup>1]</sup> Sivén, Skand. Arch. f. Physiol. 10 u. 11; CASPARI, Arch. f. (Aust. u.) Physiol. 1901.

<sup>2)</sup> PELUGERS Arch. 77.

Tagen ist das Stickstoffgleichgewicht erreicht. Trotz dem pro Tag etwas grösseren Ansatze kann in diesem Falle der Gesamtfleischansatz weniger bedeutend werden. Als Beispiel mögen folgende Versuche von Voit dienen.

Nahrung					
Anzahl Versuchstage	Fleisch g	Fett g	Total feischansatz	Pleischansatz pro Tag	Stickstoffgleichge wicht
32	<b>ስ</b> 00	250	1792	56	nicht erreicht
7	1800	250	854	122	erreicht,

Der absolut grösste Fleischansatz im Körper wurde in diesem Falle mit nur 500 g Fleisch und 250 g Fett erreicht, und selbst nach 32 Tagen war Stickstoffgleichgewicht noch nicht eingetreten. Bei Fütterung mit 1800 g Fleisch und 250 g Fett trat Stickstoffgleichgewicht dagegen schon nach sieben Tagen ein, und wenn dabei auch der Fleischansatz pro Tag grösser war, so wurde jedoch der absolute Fleischansatz nicht halb so gross, wie in dem vorigen Falle.

Über die Möglichkeit einer Fleischmast beim Menschen liegen unter v. Noordens Leitung ausgeführte Selbstversuche von Krug vor. licher Nahrung (2590 Kal. = 44 Kal. pro kg) stand KRUG sechs Tage lang annähernd in Stickstoffgleichgewicht. Dann vermehrte er 15 Tage lang durch Zulage von Fett und Kohlehydrat die Nahrungszufuhr bis auf 4300 Kal. = 71 Kal. pro kg, und es wurden nun während dieser Zeit im ganzen 309 g Eiweiss, entsprechend 1455 g Muskelfleisch gespart. Von den im Überschuss Fleischma zugeführten Kalorien wurden in diesem Falle nur 5 p. c. für Fleischmast und 95 p. c. für Fettmast verwendet. Auf der anderen Seite konnte aber Born-STEIN 1), ebenfalls in Selbstversuchen, ohne bedeutende Vermehrung der Kalorienzufuhr nur durch einseitige Mehrzufuhr von Eiweiss (50 g Nutrose, = Kaseinnatrium, mit 7 g Stickstoff pro Tag), im Laufe von 14 Tagen eine Erhöhung des Eiweissbestandes um etwa 100 g Eiweiss, entsprechend 500 g Fleisch, bewirken.

Zu noch besseren Resultaten bezüglich der Eiweissrentention gelangte Bornstein bei gleichzeitiger Muskelarbeit, denn in diesem Falle kam es zu einer Stickstoffretention, welche einem Fleischansatze von 800 g entsprach. Die Fleischmas Bedeutung der Arbeit für die sog. Eiweissmästung geht auch aus vielen anderen eobachtungen hervor, und sie ist im Einklange mit der alltäglichen Erfahrung, dass man einen Menschen nicht durch Überernährung allein muskelstark machen. kann. Es muss auch eine Arbeitshypertrophie hinzukommen.

Für die Möglichkeit einer Eiweissmast bei Menschen und Tieren (Hunden) liegen noch weitere Beweise von Bornstein und Schreuer<sup>2</sup>) vor, und es ist nicht zu bezweifeln, dass eine Anreicherung des Körpers mit aktiver Zellenmasse nach reichlicher Eiweisszufuhr stattfinden kann. Diese Anreicherung scheint jedoch nach Schreuer keine andauernde zu sein, und die Frage, in welchem Umfange die Stickstoffretention bei sogenannter Eiweissmast bei er-

Eiweiss-

<sup>1)</sup> KRUG, Zit. nach v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, S. 120; BORNSTEIN, Berl. klin. Wochenschr. 1898 und PFLÜGERs Arch. 88 u. 106.

<sup>2)</sup> PFLÜGERS Arch. 110.

wachsenen Tieren und Menschen als wahre Fleischmast, d. h. als Neubildung von lebendem Gewebe, zu deuten ist, scheint fortgesetzter Prüfung bedürftig zu sein.

Anders als bei Erwachsenen liegen die Verhältnisse bei jungen wachsenden Individuen. Hier ist das Eiweiss zum Aufbau der wachsenden Gewebe notwendig, und bei ihnen kommt also eine reichlichere wahre Fleischmast vor. Für diese Eiweissmast kommt jedoch nicht in erster Linie die Grösse der Zufuhr sondern die Wachstumsenergie in Betracht. Der wachsende Körper des Säuglings verwendet auch nach RUBNER und HEUBNER 1) das Eiweiss der Nahrung wesentlich zum Ersatz der zugrunde gegangenen Eiweissmenge und für den Ansatz, wogegen die dynamische Wirkung des Eiweisses als Brennmaterial im Kraftwechsel des Säuglings, wenn nicht eine bestimmte Grenze der Zufuhr überschritten wird, annähernd gleich Null ist.

Beim erwachsenen Menschen scheint, wie oben gesagt, ausgiebige Fleischmast auf die Dauer schwer durch Überernährung allein zu erreichen sein. ist überhaupt in viel höherem Grade eine Funktion der spezifischen Wachstumsenergie der Zellen und der Zellenarbeit als des Nahrungsüberschusses. Darum sieht man auch nach v. Noorden "ausgiebige Fleischmast

- 1. bei jedem wachsenden Körper,
- Fleischmast.

mast bei Auglingen.

- 2. bei dem nicht mehr wachsenden, aber an erhöhte Arbeit sich gewöhnenden Körper,
- 3. jedesmal, wenn durch vorausgegangene ungenügende Ernährung oder Krankheit der Fleischbestand des Körpers sich vermindert hatte und nunmehr reichlichere Nahrung den Ersatz ermöglicht." Der Fleischansatz ist in diesem Falle ein Ausdruck der Regenerationsenergie der Zellen?).

Auch die Erfahrungen der Viehzüchter lauten dahin, dass bei den Schlachttieren eine Fleischmast durch Überernährung nicht gelingt oder jedenfalls nur unbedeutend ist. Für die Fleischmast sind in erster Linie die Individualität und die Rasse der Tiere von Bedeutung.

Infolge des oben (Kap. 10) von der Fettbildung im Tierkörper Gesagten muss das wesentlichste Bedingnis für eine Fettmast Überernährung mit stickstofffreien Nährstoffen sein. Die Grösse der Fettmästung wird hierbei durch den Überschuss der Kalorienzufuhr über den Verbrauch bestimmt. grösserer Teil des Kalorienbedarfes durch Eiweiss gedeckt, so wird ein grösserer Teil der gleichzeitig gegebenen, stickstofffreien Nährstoffe gespart, d. h. zur Fettmast verwendet, und umgekehrt. Da aber Eiweiss und Fett, den Kohle-Fettmast hydraten gegenüber, teuere Nahrungsmittel sind, so wird besonders die Zufuhr von grösseren Mengen Kohlehydraten von Bedeutung für die Fettmast. Ruhe wird im Körper weniger Stoff zersetzt als während der Arbeit. ruhe nebst einer passenden Kombination der drei Hauptgruppen organischer

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1.

<sup>2)</sup> Vergl. hierüber auch SVENSON, Zeitschr. f. klin. Med. 48.

Nährstoffe sind deshalb auch wesentliche Bedingnisse für eine reichliche Fettmästung.

Wirkung einiger anderen Stoffe auf den Stoffwechsel. Führt man dem Organismus eine, das Bedürfnis übersteigende Menge Wasser zu, so wird der Überschuss rasch und hauptsächlich mit dem Harne eliminiert. Die hierdurch vermehrte Harnausscheidung hat bei hungernden Tieren (Voit, FORSTER), nicht aber in nennenswertem Grade bei Tieren, welche Nahrung auf- Wirkung nehmen (SEEGEN, SALKOWSKI und MUNK, MAYER, DUBELIR)1), eine vermehrte auf den Eiweiss-Stickstoffausscheidung zur Folge. Als Ursache dieser vermehrten Stickstoffausscheidung hat man eine, durch die reichlichere Wasseraufnahme bedingte vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben angenommen. andere, von Voit vertretene Ansicht ist jedoch die, dass infolge der lebhafteren Säfteströmung nach der Aufnahme von grösseren Mengen Wasser eine Steigerung des Eiweissumsatzes stattfinden soll. Diese Erklärung betrachtet Voit als die richtigere, obwohl er nicht leugnet, dass bei reichlicherer Wasserzufuhr eine vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben stattfinden kann. Die Ansichten hierüber sind fortwährend etwas strittig<sup>2</sup>).

umsatz.

Wasserentziehung ist (bei Tieren), wenn der Körper eine gewisse Wassermenge verloren hat, von einer Steigerung des Eiweisszerfalles begleitet (Lan-DAUER, STRAUB)<sup>8</sup>). Bezüglich der Wirkung des Wassers auf Fettbildung und Fettumsatz scheint die Ansicht ziemlich allgemein verbreitet zu sein, dass reichliches Wassertrinken den Fettansatz im Körper begünstigt, während umgekehrt Aufnahme von nur wenig Wasser der Fettbildung entgegenwirken soll.

Wasser.

Über die Wirkung der Salze, wie z. B. des Kochsalzes und der Neutralsalze überhaupt, gehen die Angaben etwas auseinander, was wenigstens zum Teil daher rührt, dass man mit verschieden grossen Salzmengen gearbeitet Neuere Untersuchungen von STRAUB und Rost') haben nämlich gezeigt, dass die Wirkung der Salze in naher Beziehung zu ihrer wasserentziehenden Wirkung steht. Kleine Salzmengen, welche keine Diurese herbeiführen, wirken nicht auf den Stoffumsatz ein. Grössere Salzmengen dagegen, welche eine Diurese herbeiführen, welche durch Wasserzufuhr nicht kompensiert wird, haben einen gesteigerten Eiweissumsatz zur Folge. Wird aber die Diurese durch Wirkungen Wasserzufuhr kompensiert, so wird der Eiweissumsatz durch Salzzufuhr nicht der Salze. gesteigert, sondern eher ein wenig herabgesetzt. Eine durch Salzzufuhr bewirkte, gesteigerte Stickstoffausscheidung kann durch darauffolgende Zufuhr von Wasser

<sup>1)</sup> VOIT, Unters. über den Einfluss des Kochsalzes etc., München 1860; FORSTER, zitiert nach Voit in Hermanns Handb., S. 153; Seegen, Wien. Sitzungsber. 63; Salkowski und Munk, Virchows Arch. 71; Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. 2; Dubelir, Zeitschr. f. Biologie 28.

<sup>2)</sup> Vergl. R. NEUMANN, Arch. f. Hygiene 36; HRILNER, Zeitschr. f. Biologie 47; HAWK, Biochem, Zentralbl. 8.

<sup>3)</sup> LANDAUER, MALYS Jahresber. 24; STRAUB, Zeitschr. f. Biologie 37.

<sup>4)</sup> W. STRAUB, Zeitschr. f. Biologie 87 u. 88; ROST, Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamte 18 (Literatur). Vergl. auch GRUBER, MALYS Jahresber. 30, S. 612.

und vermehrte Diurese noch etwas vermehrt werden, und die Salzwirkung scheint also in naher Beziehung zu dem Wassermangel und der Wasserzufuhr zu stehen.

Alkohol. Die Frage, inwieweit der aus dem Darmkanale resorbierte Alkohol im Körper verbrannt wird oder denselben auf verschiedenen Wegen unverändert verlässt, ist Gegenstand streitiger Ansichten gewesen. Allem Anscheine nach wird jedoch die Hauptmasse des eingeführten Alkohols (95 p. c. und darüber) im Körper verbrannt (Subbotin, Thudichum, Bodländer, Benedicenti<sup>1</sup>). Da der Alkohol einen hohen Verbrennungswert (1 g = 7 Kal.) hat, so fragt es sich demnächst, ob er für andere Stoffe sparend eintreten könne und ob er also als ein Nährstoff zu betrachten sei. Die zur Entscheidung dieser Frage angestellten älteren Untersuchungen hatten zu keinen eindeutigen und entscheidenden Resultaten geführt. Durch eingehendere Untersuchungen neuerer Forscher, unter denen in erster Linie ATWATER und BENEDICT, ZUNTZ und GEPPERT, BJERBE, CLOPATT, NEUMANN, OFFER, ROSEMANN<sup>2</sup>) zu nennen sind, scheint es jedoch sichergestellt zu sein, dass der Alkohol beim Menschen nicht nur den Verbrauch von Fett und Kohlehydraten sondern auch von Eiweiss herabsetzen kann, wenn er auch anfangs, infolge seiner giftigen Eigenschaften, die Eiweissumsetzung auf kurze Zeit steigert. Der Nährwert des Alkohols kann jedoch nur in gewissen Fällen von wesentlicher Bedeutung werden, indem nämlich grössere Mengen Alkohol auf einmal genommen oder kleinere bei mehr anhaltendem Gebrauche auf den Organismus schädlich wirken. Der Alkohol kann also eigentlich nur in Ausnahmefällen einen Wert als Nährstoff beanspruchen und er ist sonst bekanntlich nur ein Genussmittel.

Der Kaffee und der Tee üben keine sicher konstatierten Wirkungen auf den Stoffwechsel, und ihre Bedeutung liegt hauptsächlich in der Wirkung, welche sie auf das Nervensystem ausüben. Auf die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf den Stoffwechsel kann hier nicht eingegangen werden.

## V. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von anderen Verhältnissen.

Als Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen äusseren Bedingungen dient zweckmässig der schon oben besprochene sogenannte Nüchternwert, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absoluter körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales. Die unter diesen Bedingungen stattfindende Zersetzung führt in erster Linie zur Erzeugung von Wärme und sie

Alkohol

Nüchternwert.

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896, we man die Literatur findet.

<sup>2)</sup> Bezüglich der hierher gehörenden Literatur kann auf die Arbeiten von O. NEU-MANN, Arch. f. Hygiene 86 u. 41 und ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. 86 u. 94 hingewiesen werden. Eine Zusammenstellung der gesamten Literatur über Alkohol findet man in dem Werke von ABDERHALDEN: Bibliographie der gesamten wissenschaftlichen Literatur über den Alkohol und den Alkoholismus. Berlin u. Wien 1904.

ist nur in untergeordnetem Grade durch die Arbeit des Zirkulations- und Respirationsapparates und die Tätigkeit der Drüsen bedingt. Nach einer Berechnung von Zuntz¹) kommen von der ganzen Kaloriensumme des Nüchternwertes nur 10-20 p. c. auf die Zirkulations- und Respirationsarbeit zusammen.

Nüchtern-

Die Grösse des Nüchternwertes hängt also in erster Linie von der zur Deckung der Wärmeverluste nötigen Wärmeproduktion ab, und diese letztere ist ihrerseits abhängig von dem Verhältnisse zwischen Körpergewicht und Körperoberfläche.

Körpergewicht und Alter. Je grösser die Körpermasse ist, um so grösser ist auch, ceteris paribus, der absolute Stoffverbrauch, während dagegen ein kleineres Individuum derselben Tierart zwar absolut weniger, aber relativ, d. h. auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, mehr Stoff zersetzt. Hierbei ist indessen zu beachten, dass die Relation zwischen Fleisch und Fett im Körper einen nicht zu verkennenden Einfluss ausübt. Die Grösse des Umsatzes richtet sich nämlich, wie man allgemein annimmt, wesentlich nach der Menge der tätigen Zellen, und ein sehr fettreiches Individuum zersetzt deshalb auch regelmässig pro kg weniger Stoff als ein mageres von demselben Körpergewichte. Nach Rubner<sup>2</sup>) ist indessen die Bedeutung der Grösse der Fleisch- oder Zellenmasse im Körper überschätzt worden. Bei seiner Untersuchung von zwei Knaben, von denen der eine fettsüchtig und der andere normal entwickelt war, und bei einem Vergleiche mit dem von CAMERER für Knaben desselben Gewichtes gefundenen Nahrungsbedarfe, kam RUBNER zu dem Resultate, dass der Kraftwechsel des fettsüchtigen Knaben mit dem eines nicht fettsüchtigen von gleichem Bedeutung der Fleisch-Gewichte fast völlig übereinstimmte. Durch annähernde Schätzung der Fettmenge im Körper konnte RUBNER ferner den aus dem Eiweissbestande zu berechnenden Energieumsatz mit dem tatsächlich gefundenen vergleichen. Kalorienumsatz pro kg war bei dem Mageren 52 und bei dem Fetten 43,6 Kal., während man, wenn der Eiweissbestand allein massgebend wäre, für den Fetten einen Kalorienumsatz von nur 35 Kal. zu erwarten hätte. Man kann also keine geringere, sondern muss eher eine regere Wirksamkeit der Zellmasse bei dem Fetten annehmen. Nach RUBNER ist es auch nicht die Fleischmasse (Eiweissmasse) an sich, sondern ihre wechselnden, funktionellen Änderungen, welche die Zersetzungsgrösse bestimmen. Bei Weibern, welche meistens ein kleineres Körpergewicht und einen relativ grösseren Fettgehalt als die Männer haben, ist der Stoffumsatz im allgemeinen kleiner und er beträgt gewöhnlich 4/5 von dem bei Männern.

Inwieweit sonst das Geschlecht an und für sich einen besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel ausübt, bleibt noch näher zu untersuchen. TIGERSTEDT Einfluss des und Sonden im jugendlichen Alter die Kohlensäureabgabe sowohl pro Geschlechtes. Kilo Körpergewicht wie pro Quadratmeter Körperoberfläche beträchtlich grösser

<sup>1)</sup> Zit, nach v. NOORDEN, Lehrbuch, S. 97,

<sup>2)</sup> Beiträge zur Ernährung im Knabenalter etc., Berlin (HIRSCHWALD) 1902.

<sup>8)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 6.

bei männlichen als bei weiblichen Individuen etwa desselben Alters und desselben Körpergewichtes. Dieser Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern scheint sich allmählich zu verwischen, um endlich bei herannahendem Greisenalter ganz zu verschwinden 1).

Der wesentlichste Grund, warum kleinere Tiere relativ, d. h. auf Körperkilo berechnet, mehr Stoff zersetzen als grössere, ist der, dass die kleineren Tiere im Verhältnis zu ihrer Körpermasse eine grössere Körperoberfläche haben. Infolge hiervon sind bei ihnen die Wärmeverluste grösser, was wiederum zu Einfluss der einer reichlicheren Wärmeproduktion, d. h. zu einem lebhafteren Stoffwechsel Körperoberfläche. Führt. Dies ist auch der wesentlichste Grund, warum jüngere Individuen derselben Art eine relativ grössere Zersetzung als ältere zeigen. Berechnet man die Wärmeproduktion und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit der Körperoberfläche, so findet man dagegen, wie namentlich die Untersuchungen von Rubner, Richet u. a.<sup>2</sup>) gelehrt haben, dass sie bei erwachsenen, verschieden schweren Individuen nur sehr wenig um einen bestimmten Mittelwert schwanken.

Nach dem Rubnerschen Gesetze von dem Einflusse der Oberfläche, wie dieses Gesetz in neuerer Zeit von E. Voit formuliert worden ist, richtet sich der Energiebedarf bei homoiothermen Tieren nach ihrer Oberflächenentwickelung, wenn Körperruhe, mittlere Umgebungstemperatur und relativ gleicher Eiweissbestand gegeben sind. Dieses Gesetz gilt nicht nur für erwachsene Menschen, sondern auch für Kinder und wachsende Individuen (Rubner, Oppenheimer). Auch für solche ist nämlich die Oberfläche der wesentlich massgebende Faktor für die Grösse des Energieumsatzes. Um dies zu beleuchten, mögen hier folgende, einer Arbeit von Rubner<sup>3</sup>) entlehnte Zahlen für die pro 1 qm Oberfläche und 24 Stunden in Kalorien ausgedrückten Wärmemengen mitgeteilt werden.

Die von vielen Forschern gefundenen, bisweilen nicht sehr kleinen Schwankungen in den Kalorienwerten<sup>4</sup>) sprechen allerdings dafür, dass das Oberflächengesetz nicht allein massgebend für den Stoffumsatz bei ruhenden Tieren ist. Dass es aber das wichtigste, den Stoffwechsel bestimmende Moment ist, wird allgemein angenommen.

- 1) Über den Stoffwechsel in seinen Beziehungen zu den Phasen des sexuellen Lebens und insbesondere unter dem Einflusse von Menstruation und Schwangerschaft liegen Untersuchungen von A. VER EECKE vor (Bull. acad. roy. de méd. de Belgique 1897 u. 1901 und MALYS Jahresber. 30 u. 31).
  - 2) RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 19 u. 21; RICHET, Arch. de Physiol. (5) 2.
- 3) RUBNER, Ernährung im Knabenalter, S. 45; E. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 41; OPPENHEIMER, ebenda 42.
  - 4) Vergl. Magnus Levy, Pflügers Arch. 55; Slowtzoff (u. Zuntz) ebends 95.

Ober-

Der lebhaftere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen kommt bei Messung sowohl des Gaswechsels wie der Stickstoffausscheidung zum Ausdruck. Beispiel von dem Verhalten der Harnstoffausscheidung bei Kindern mögen folgende Zahlen von CAMERER<sup>1</sup>) dienen.

Alter	Körpergewicht in kg	Harnst	off in g	
	. •	pro Tag	pro kg	
1 <sup>1</sup> /2 Jahre	10,80	12,10	1,35	
3 ,,	13,30	11,10	0,90	
5 ,	16,20	12,37	0,76	Rinfluss de
7 ,,	18,80	14,05	0,75	Alters au: die Harn-
9 ,,	25,10	17,27	0,69	stoffaus-
$12^{1/2}$	32,60	17,79	0,54	scheidung.
15	35.70	17.78	0.50	

Bei Erwachsenen von etwa 70 kg Gewicht werden pro Tag etwa 30 bis 35 und pro kg gegen 0,5 g Harnstoff ausgeschieden. Erst gegen 15 Jahre ist also der Eiweisszerfall pro kg etwa derselbe wie bei Erwachsenen. Die Ursache des relativ grösseren Eiweissumsatzes bei jüngeren Individuen ist teils darin zu suchen, dass der Stoffumsatz im allgemeinen bei jüngeren Tieren lebhafter ist, und teils darin, dass die jüngeren Tiere im allgemeinen ärmer an Fett als die älteren sind.

Nach TIGERSTEDT und SONDÉN soll indessen der regere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen auch zum Teil daher rühren, dass bei ihnen die Zersetzung an und für sich lebhafter als bei älteren Individuen ist. Namentlich soll die Zeit des Wachstums einen bedeutenden Einfluss auf die Grösse des Stoffwechsels (beim Menschen) ausüben, und zwar so, dass der letztere, selbst wenn er auf die Einheit der Körperoberfläche berechnet wird, bei jugendlichen Individuen grösser als bei älteren ist. Diese Ansicht ist von Rubner lebhaft bestritten worden. Er leugnet allerdings nicht, dass zwischen jüngeren Individuen und Erwachsenen Unterschiede vorkommen, die als Abweichungen von dem obigen Wachstum Gesetze gedeutet werden könnten; diese Unterschiede lassen sich aber nach RUBNER von Verschiedenheiten der Arbeitsleistung, der Ernährung und des Ernährungszustandes herleiten. MAGNUS-LEVY und FALK<sup>2</sup>) haben indessen Beobachtungen mitgeteilt, welche zugunsten der Ansicht von Sondén und TIGERSTEDT sprechen.

Im Greisenalter ist der Stoffwechsel sehr herabgesetzt; und selbst wenn man ihn pro Quadratmeter Körperoberfläche berechnet, ist er niedriger als bei wechsel in einem Individuum mittleren Lebensalters.

alter.

Da der Stoffwechsel seinen untersten Stand bei absoluter Körperruhe und Untätigkeit des Darmkanales inne hält, so ist es offenbar, dass sowohl die Arbeit wie auch die Aufnahme von Nahrung auf die Grösse des Stoffwechsels mächtig einwirkende Faktoren sein müssen.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie 16 u. 20.

<sup>2)</sup> TIGERSTEDT u. SONDÉN l. c.; RUBNER, Ernährung im Knabenalter; MAGNUS LEVY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl.

Ruhe und Arbeit. Bei der Arbeit wird eine grössere Menge von chemischer Energie in kinetische Energie umgesetzt, d. h. der Stoffwechsel wird infolge der Arbeit mehr oder weniger stark gesteigert.

Auf die Stickstoffausscheidung übt die Arbeit, wie schon in einem vorigen Kapitel (11) näher auseinandergesetzt worden ist, nach der gegenwärtig allgemein herrschenden Ansicht an und für sich keinen nennenswerten Einfluss aus. Es ist allerdings wahr, dass man in mehreren Fällen eine gesteigerte Stickstoffausscheidung beobachtet hat; diese Steigerung scheint aber nicht in direkter Beziehung zu der Arbeit zu stehen, sondern in Nebenumständen ihren Grund zu haben. Man hat auch diese Beobachtungen in anderer Weise erklären zu können geglaubt. So kann z. B. die Arbeit, wenn sie mit heftiger Körperbewegung verbunden ist, leicht zur Dyspnoe führen, und diese letztere kann, wie FRÄNKEL1) gezeigt hat, wie jede Verringerung der Sauerstoffzufuhr eine Steigerung des Eiweisszerfalles und dadurch eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge haben. In anderen Versuchsreihen ist wiederum die Menge der Kohlehydrate und des Fettes in der Nahrung nicht völlig hinreichend gewesen; der Fettvorrat des Körpers hat infolge hiervon abgenommen und dementsprechend ist auch der Eiweisszerfall gesteigert worden. Endlich können auch andere Verhältnisse, wie die Aussentemperatur und die Witterung<sup>2</sup>l, Durst und Wassertrinken, die Stickstoffausscheidung beeinflussen; an sich soll aber nach der gewöhnlichen Ansicht die Muskeltätigkeit kaum einen Einfluss auf den Eiweissumsatz ausüben.

vmsatz bei der Arbeit

Dagegen übt die Arbeit einen sehr bedeutenden Einfluss auf die Kohlensäureausscheidung und den Sauerstoffverbrauch aus. Diese Wirkung, welche zuerst von Lavoisier beobachtet wurde, ist später von einer Menge von Forschern bestätigt worden. So sind z. B. von Pettenkofer und Vort<sup>3</sup>) an einem erwachsenen Manne Untersuchungen über den Umsatz sowohl der stickstoffhaltigen wie der stickstofffreien Stoffe in der Ruhe und während der Arbeit, teils beim Hungern und teils bei gemischter Kost ausgeführt worden. Die Resultate sind in folgender Zusammenstellung enthalten.

Umsatz bei Arbeit

		v	erbrau	ch von		
	_	Eiweiss	Fett	Kohlehydraten	CO <sub>2</sub> ausgeschieden	O aufgenommen
Beim	1 Ruhe	79	209		716	761
Hungern.	Arbeit	75	380		1187	1071
(iemischte	Ruhe	137	72	352	912	831
Kost.	Arbeit	137	173	352	1209	980

Auf den Eiweisszerfall übte also in diesem Falle die Arbeit keinen Einfluss aus, während der Gaswechsel bedeutend gesteigert war.

<sup>1)</sup> VIRCHOWS Arch. 67 u. 71.

<sup>2)</sup> Vergl. ZUNTZ u. SCHUMBURG, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. Biologie 2.

Von Zuntz und seinen Schülern 1) sind sehr wichtige Untersuchungen über die Grösse des Gaswechsels als Mass der Zersetzungen während und infolge der Arbeit ausgeführt worden. Diese Untersuchungen konstatieren nicht nur den mächtigen Einfluss der Muskelarbeit auf die Stoffzersetzung, sondern und Arbeit sie zeigen auch in sehr lehrreicher Weise die Beziehungen zwischen Grösse der Stoffzersetzung und nutzbarer Arbeit verschiedener Art und unter verschiedenen Bedingungen. Auf diese wichtigen Untersuchungen, die vorwiegend physiologisches Interesse haben, kann indessen hier nur hingewiesen werden.

Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Gaswechsel kommt nicht bei starker Arbeit allein zum Vorschein. Durch die Arbeiten von SPECK u. a. weiss man nämlich, dass sogar sehr kleine, anscheinend ganz unwesentliche Bewegungen die Kohlensäureproduktion derart steigern können, dass bei Nichtbeachtung derselben, wie in zahlreichen älteren Versuchen, sehr bedeutende Fehler sich einschleichen können. Johansson<sup>2</sup>) hat ferner in Selbstversuchen gefunden, dass durch Herstellen einer möglichst vollständigen Muskelruhe der gewöhnliche Betrag der Kohlensäure (bei Ruhe in gewöhnlichem Sinne = 31,2 g pro 1 Stunde) um beinahe ein Drittel, d. h. auf rund 22 g pro 1 Stunde, herabgesetzt werden kann.

Die während einer Arbeitsperiode ausgeschiedene Kohlensäuremenge ist regelmässig grösser als die gleichzeitig aufgenommene Menge Sauerstoff, und dementsprechend hat man auch allgemein früher ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten infolge der Arbeit beobachtet. Dieses Ansteigen scheint jedoch nicht in einer besonderen Art der bei Muskelarbeit verlaufenden chemischen Prozesse begründet zu sein, denn es liegen mehrere Versuchsreihen von Zuntz und seinen Mitarbeitern, LEHMANN, KATZENSTEIN und HAGEMANN<sup>3</sup>) vor, in denen der respiratorische Quotient trotz der Arbeit fast unverändert blieb. Nach LOEWY 4) Gaswech verlaufen die Verbrennungsprozesse im Tierkörper in derselben Weise bei Arbeit und Arbei wie in der Ruhe, und ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten findet (abgesehen von vorübergehenden Änderungen der Atemmechanik) nach ihm nur bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln, wie bei anhaltender ermüdender oder kurzdauernder übermässiger Arbeit wie auch bei lokalem Sauerstoffmangel infolge übermässiger Arbeit gewisser Muskelgruppen statt. wechselnde Verhalten des respiratorischen Quotienten sucht Katzenstein in der Weise zu erklären, dass bei der Arbeit zwei Arten von chemischen Prozessen nebeneinander verlaufen. Die einen bedingen die Arbeit, die mit Kohlensäure-

<sup>1)</sup> Man vergl. die Arbeiten von ZUNTZ u. LEHMANN, MALYS Jahresber. 19; KATZEN-STEIN, PFLÜGERS Arch. 49; LOEWY, ebenda; ZUNTZ, ebenda 68 und besonders die grosse Arbeit: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit von ZUNTZ und HAGEMANN, Berlin 1898, wo man auch ein Literaturverzeichnis findet; ZUNTZ u. SLOWTZOFF, PFLÜGERS Arch. 95; ZUNTZ, ebenda,

<sup>2)</sup> Nord. Med. Ark. Festband 1897; auch MALYS Jahresber. 27; SPECK, Physiol. des menschl. Atmens, Leipzig 1892.

<sup>3)</sup> Vergl. Fussnote 1.

<sup>4)</sup> PFLÜGERS Arch. 49.

Respirations quotient produktion auch bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff verbunden ist, die anderen vermitteln die unter Sauerstoffaufnahme stattfindende Regeneration. Wenn diese zwei Hauptarten von chemischen Prozessen gleichen Schritt halten, kann der respiratorische Quotient während der Arbeit unverändert bleiben. Wird durch starke Arbeit die Zersetzung der Regeneration gegenüber vermehrt, so findet ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten statt. Wird dagegen eine mässige Arbeit solange fortgesetzt und in der Weise ausgeführt, dass Unregelmässigkeiten und Zufälligkeiten in der Zirkulation und Respiration ausgeschlossen sind oder ohne Bedeutung werden, so kann dementsprechend auch der respiratorische Quotient während der Arbeit derselbe wie in der Ruhe verbleiben. Seine Grösse wird dabei in erster Linie von dem zur Verfügung stehenden Nährmateriale bestimmt (Zuntz und seine Schüler).

Respirations-

Die Annahme von LOEWY und ZUNTZ, dass ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten während der Arbeit durch ungenügende Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln zu erklären sei, ist von LAULANIE<sup>1</sup>) als unrichtig bezeichnet worden. Er hat nämlich umgekehrt ein Absinken des Quotienten während anhaltender angestrengter Arbeit beobachtet, was mit der obigen Annahme schwer zu vereinbaren ist. Nach LAULANIE, welcher den Zucker als Quelle der quotient Annahme schwer zu vereinbaren ist. Nach LAULANIE, weiener den Zucker als Quelle der nd Arbeit Muskelkraft betrachtet, rührt ein Ansteigen des Quotienten von einer gesteigerten Verbrennung des Zuckers her. Das Absinken desselben erklärt er durch eine gleichzeitig stattfindende, mit einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme verbundene Neubildung von Zucker aus Fett.

Wirkung des Schlafes.

Beim Schlafe nimmt der Stoffumsatz dem Wachen gegenüber bedeutend ab, und der wesentlichste Grund hierzu ist die Muskelruhe während des Schlafes. Die Untersuchungen von RUBNER an einem Hunde und von JOHANSSON<sup>2</sup>) am Menschen lehren nämlich, dass, wenn nur die Muskelarbeit ausgeschlossen wird, die Zersetzung im Wachen nicht grösser als im Schlafe ist.

Die Einwirkung des Lichtes steht auch in naher Beziehung zu der Frage von der Wirkung der Muskelarbeit. Dass der Stoffwechsel unter dem Einflusse des Lichtes gesteigert wird, scheint sicher zu sein. Die meisten Forscher leiten, wie Speck, Loeb und Ewald's), diese Steigerung von durch das Licht bedingten inwirkung Bewegungen oder einem gesteigerten Muskeltonus her. Fubini und Benedicenti\*) nehmen dagegen auf Grund ihrer Untersuchungen an winterschlafenden Tieren eine Steigerung des Stoffwechsels durch das Licht, unabhängig von den Bewegungen, an.

Geistige Arbeit scheint keinen, durch unsere jetzigen Hilfsmittel sicher zu konstatierenden besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel auszuüben.

Wirkung der Aussentemperatur. Bei den Kaltblütern nimmt die Kohlensäureproduktion mit der Umgebungstemperatur zu, resp. ab. Bei Warmblütern ist das Verhalten dagegen ein anderes. Untersuchungen von Ludwig und SANDERS-EZN, PFLÜGER und seinen Schülern, von Herzog CARL THEODOR in

<sup>1)</sup> Arch. de Physiol. (5) 8, S. 572.

<sup>2)</sup> RUBNER, LUDWIG-Festschrift 1887; LOEWY, Berlin, klin. Wochenschr. 1891, S. 434; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. S.

<sup>3)</sup> SPECK l. c. (Literaturangaben); LOEB, PFLÜGERS Arch. 42; EWALD, Journ. of Physiol. 18.

<sup>4)</sup> Zit. nach MALYs Jahresber. 22, S. 395.

Bayern u. a. 1) sprechen nämlich dafür, dass bei Warmblütern Änderungen in der Aussentemperatur einen verschiedenen Erfolg haben, je nachdem die Eigenwärme des Tieres dabei die nämliche bleibt oder sich ändert. Sinkt die Eigen. Wirku einer v temperatur, so sinkt auch die Kohlensäureausscheidung; steigt dagegen jene, so scheene steigt auch diese. Bleibt die Eigentemperatur dagegen unverändert, so steigt tempera die Kohlensäureausscheidung mit niederer und nimmt dagegen mit höherer Aussentemperatur ab. Die Angaben über diesen Gegenstand sind indessen etwas streitig, und man hat auch Fälle beobachtet, wo bei Warmblütern der Stoffwechsel bei Abkühlung und sinkender Eigentemperatur stieg, bei Erwärmung und erhöhter Eigenwärme dagegen gesunken ist (KRARUP)2).

Die durch Erniedrigung der Aussentemperatur hervorgerufene Steigerung des Stoffwechsels hat man gewöhnlich mit Pflüger und Zuntz durch die Annahme erklärt, dass die niedere Temperatur durch Reizung der sensiblen Hautnerven reflektorisch einen gesteigerten Umsatz in den Muskeln mit einer vermehrten, die Körpertemperatur regulierenden Wärmeproduktion erzeugte, während es bei höherer Aussentemperatur umgekehrt sich verhielt. Die Tierversuche sind indessen nicht direkt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar, und die von Speck, Loewy und von Johansson<sup>8</sup>) an Menschen ausgeführten Bestimmungen sowohl der Sauerstoffaufnahme wie der Kohlensäureausscheidung zeigen, dass die Kälte beim Menschen keine wesentliche Steigerung des Stoffwechsels erzeugt. Der Kältereiz kann zwar reflektorisch ein forziertes Atmen mit dessen Wirks Wirkungen auf den Gaswechsel herbeiführen, und ferner können schwache temper reflektorische Muskelbewegungen wie Zittern, Schaudern u. a. eine unerhebliche Vermehrung der Kohlensäureausscheidung erzeugen; bei völliger Muskelschlaffheit scheint aber die Kälte keine gesteigerte Sauerstoffaufnahme, resp. keinen gesteigerten Stoffwechsel zu bedingen. Die Untersuchungen von EYKMAN4) an Tropenbewohnern sprechen ebenfalls dafür, dass beim Menschen keine in Betracht kommende Wärmeregulation stattfindet.

Eine sehr interessante und wichtige Frage ist die nach der Einwirkung des Höhenklimas auf die Oxydationsprozesse, den Wärmehaushalt, den Eiweissumsatz und den Stoffwechsel überhaupt. Die Resultate der mühevollen und wichtigen, hierüber ausgeführten Untersuchungen findet man in dem grossen Werke von N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller und W. Caspari: "Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen" (Berlin 1906), auf welches hier hingewiesen wird.

Höhe

<sup>1)</sup> Die hierher gehörige Literatur findet man bei VOIT in HERMANNS Handb. 6 und auch bei SPECK l. c.

<sup>2)</sup> J. C. KRARUP, Den omgifvende temperaturs indflydelse etc., Inaug.-Diss., Kjöbenhavn 1902. Vergl, über diesen Gegenstand auch FALLOISE, MALYS Jahresber. 81; PREDTE-SCHENSKY, ebenda; RUBNER, Arch. f. Hygiene 88.

<sup>8)</sup> SPECK l. c.; LOEWY, PELUGERS Arch. 46; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. 7.

<sup>4)</sup> VIRCHOWS Arch. 183 und PFLÜGERS Arch. 64.

Durch Nahrungsaufnahme wird der Stoffwechsel erhöht, und ZUNTZ<sup>1</sup>) hat berechnet, dass beim Menschen nach einer mittelstarken Mahlzeit der Sauerstoffverbrauch etwa sechs Stunden lang um durchschnittlich 15% über den Ruhewert sich erhebt. Diese Steigerung des Stoffwechsels wird wohl, wie man allgemein annimmt, zum grossen Teil durch die nach der Nahrungsaufnahme gesteigerte Arbeit des Verdauungsapparates bedingt, eine Annahme, welche dadurch gestützt wird, dass nach RJASANTSEFF die Stickstoffausscheidung der Intensität der Verdauungsarbeit proportional geht. Hierzu kommt aber ferner, wie aus den Arbeiten von MAGNUS-LEVY, KORAEN und JOHANSSON<sup>1</sup>) hervorgeht, dass das Eiweiss und in geringerem Grade auch die Kohlehydrate schon an und für sich den Stoffwechsel etwas steigern, was dagegen für die Fette nicht der Fall zu sein scheint.

Virkung der thrungs-

## VI. Der Bedarf des Menschen an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen.

Die Grösse des täglichen Bedarfes des Menschen an organischen Nahrungsmitteln hat man auf verschiedene Weise zu bestimmen versucht. Einige Forscher haben für eine grosse Anzahl gleichmässig ernährter Individuen, Soldaten, Schiffsvolk, Arbeiter u. a. den täglichen Verbrauch von Nahrungsmitteln berechnet und daraus das Mittel der pro Kopf entfallenden Nährstoffmengen gezogen. Andere haben aus der Menge des Kohlenstoffs und des Stickstoffs in den Exkreten oder aus dem Kraftwechsel der Versuchsperson den täglichen Bedarf an Nahrungsmitteln berechnet. Andere wiederum haben die Menge der Nährstoffe in einem Kostmass berechnet, mit welchem für einen oder für mehrere Tage die fraglichen Individuen im Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausgabe des Kohlenstoffs und Stickstoffs sich befanden. Endlich haben andere die von Personen verschiedener Gewerbe und Beschäftigungen täglich nach Belieben verzehrten Speisemengen, bei welchen sie sich wohl befanden und vollkommen arbeitstüchtig waren, während mehrerer Tage festgestellt und deren Gehalt an organischen Nährstoffen bestimmt.

sthoden
Bestim
ing des
glichen
hrungsedürfnisses.

Unter diesen Methoden sind einige nicht ganz vorwurfsfrei und andere noch nicht in genügend grossem Massstabe zur Anwendung gekommen. Trotzdem bieten die bisher gesammelten Erfahrungen, teils wegen der grossen Anzahl derselben und teils weil die Methoden zum Teil einander kontrollieren und komplettieren, in vielen Fällen, wenn es um die Feststellung der Kostration verschiedener Klassen von Menschen und dergleichen Fragen sich handelt, gute Anhaltspunkte dar.

ert der thoden.

Rechnet man die Menge der täglich aufgenommenen Nährstoffe in die

<sup>1</sup>) ZUNTZ u. LEVY, Beitr. zur Kenntnis d. Verdaulichkeit etc. des Brotes; PFLÜGKRS Arch. 49; MAGNUS LEVY, ebenda 55; KORAEN, Skand. Arch. f. Physiol. 11; JOHANSSON u. KORAEN, ebenda 13.

Anzahl Kalorien um, welche sie bei der physiologischen Verbrennung liefern, so erhält man einen Einblick in die Summe von chemischer Energie, welche unter verschiedenen Verhältnissen dem Körper zugeführt wird. man jedoch nicht übersehen, dass die Nahrung nie ganz vollständig resorbiert wird und dass stets unverdaute oder nicht resorbierte Reste derselben mit den Darmausleerungen den Körper verlassen. Die Bruttozahlen der, aus der aufgenommenen Nahrung zu berechnenden Kalorien müssen deshalb nach RUBNER Un um mindestens etwa 8 º/o vermindert werden. Diese Zahl gilt wenigstens, wenn Resorpt der Nal der Mensch, was gewöhnlichenfalls zutrifft, bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln aufnimmt. Bei mehr einseitig vegetabilischer Nahrung, namentlich wenn diese reich an schwerverdaulicher Zellulose ist, muss man eine wesentlich grössere Menge in Abzug bringen.

Die folgende tabellarische Zusammenstellung enthält einige Beispiele von den Nahrungsmengen, welche von Menschen aus verschiedenen Volksklassen wie unter verschiedenen Verhältnissen aufgenommen werden. In der letzten Kolonne findet man auch die mit oben angedeuteter Korrektion in Kalorien berechnete Energie, welche den fraglichen Nahrungsmengen entspricht. Kalorien sind also Nettozahlen, während die Zahlen für die Nährstoffe Bruttozahlen sind.

	Eiweiss	Fett	Kohle- hydrate	Kalorien	
Soldat im Frieden	119	40	529	2784	(PLAYFAIR) 1).
", leichter Dienst	117	35	447	2424	(HILDESHEIM).
", im Felde	146	46	50 <b>4</b>	2852	,
Arbeiter	130	40	550	2903	(MOLESCHOTT).
", in Ruhe	137	72	352	2458	(PETTENKOFER und VOIT).
Schreiner (40 J.)	131	68	494	2835	(FORSTER) 2).
Junger Arzt	127	89	362	<b>26</b> 02	, ,,
,, ,,	134	102	292	2476	"
Arbeiter, Dienstmann (36 J.)	133	95	422	2902	"
Englischer Schmied	176	71	666	<b>37</b> 80	(PLAYFAIR).
" Preisfechter	288	88	93	2189	Kostma
Bayerischer Waldarbeiter .	135	208	876	5589	(LIKBIG). ver-
Arbeiter in Schlesien	80	16	552	2518	(MEINERT) 8). schieder
Näherinnen in London	54	29	292	1688	(PLAYFAIR). Mensche
Schwedische Arbeiter	134	79	485	3019	(HULTGREN und LANDER- GREN) 4).
Studenten (Japan)	83	14	622	2779	(EIJKMAN) <sup>5</sup> ).
Ladendiener (Japan)	55	6	394	1744	(TAWARA) 5).

Über die Kostmasse verschiedener Berufsklassen in Amerika liegen sehr zahlreiche und umfassende Untersuchungen vor, die indessen hier nicht Platz

<sup>1)</sup> Hinsichtlich der in dieser Tabelle zitierten älteren Arbeiten kann auf VOIT in HER-MANNS Handbuch, S. 519 hingewiesen werden.

<sup>2)</sup> Ebenda und Zeitschr. f. Biologie 9.

<sup>3)</sup> Armee- und Volksernährung, Berlin 1880.

<sup>4)</sup> Untersuchung über die Ernährung schwedischer Arbeiter bei frei gewählter Kost, Stockholm 1891.

<sup>5)</sup> Zit. nach KRLLNER u. MORI in Zeitschr. f. Biologie 25.

finden können und bezüglich deren auf die Zusammenstellung von ATWATER¹) hingewiesen wird.

Es ist einleuchtend, dass Personen von wesentlich verschiedenem Körpergewicht, welche unter ungleichen äusseren Verhältnissen leben, einen wesentlich verschiedenen Bedarf an Nahrungsmitteln haben müssen. Es ist also zu erwarten, was auch durch die Tabelle bestätigt wird, dass nicht nur die absolute Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel, sondern auch das relative Mengenverhältnis der verschiedenen organischen Nährstoffe bei verschiedenen Menschen recht bedeutende Schwankungen zeigen werden. Allgemein gültige Zahlen für das tägliche Nahrungsbedürfnis des Menschen lassen sich also nicht angeben. Für bestimmte Kategorien von Menschen, wie für Arbeiter, Soldaten usw., lassen sich dagegen Zahlen aufstellen, welche für die Berechnung der täglichen Kostration sich einigermassen verwerten lassen.

Auf Grundlage seiner Untersuchungen und einer sehr reichen Erfahrung hat Vort mittlere Zahlenwerte für das tägliche Kostmass des Erwachsenen aufgestellt. Als solches berechnet er

wozu jedoch zu bemerken ist, dass diese Angaben auf einen Mann von 70 bis 75 kg Körpergewicht, welcher 10 Stunden täglich mit nicht zu anstrengender Arbeit beschäftigt ist, sich beziehen.

Das Nahrungsbedürfnis mässig arbeitender Frauen dürfte auf etwa 4/s von dem des arbeitenden Mannes zu veranschlagen sein, und den obigen Zahlen entsprechend könnte man also als tägliches Kostmass bei mässiger Arbeit fordern

Das Verhältnis des Fettes zu den Kohlehydraten ist hier wie 1:8—9. Ein solches Verhältnis kommt auch oft in der Nahrung der ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von den wohlfeilen aber voluminösen vegetabilischen Nahrungsmitteln leben, vor, während das Verhältnis in der Nahrung der Wohlhabenderen meistens 1:3—4 sein dürfte. Es wäre gewiss auch wünschenswert, wenn in den obigen Kostrationen die Menge des Fettes auf Kosten der Kohlehydrate vermehrt werden könnte; eine solche Abänderung lässt sich aber infolge des hohen Preises des Fettes leider nicht immer durchführen.

Bei Beurteilung der obigen Zahlen des täglichen Kostmasses darf man übrigens nicht übersehen, dass die Zahlen für die verschiedenen Nährstoffe Bruttozahlen sind. Sie repräsentieren folglich die Menge von Nährstoffen, welche aufgenommen werden muss, und nicht diejenige, welche tatsächlich zur Resorption gelangt. Die Zahlen für die Kalorien sind dagegen Nettozahlen.

rungs

Report of the Storrs agric. exp. Station Conn. 1891-95 u. 96 und U. S. Depart of Agric. Bull. 58, 1898.

Die verschiedenen Nahrungsmittel werden bekanntlich nicht gleich vollständig verdaut und resorbiert, und in vielen Fällen wird die vegetabilische Nahrung weniger vollständig ausgenutzt als die animalische. Dies gilt besonders Menge des von dem Eiweiss. Wenn also Vorr, wie oben erwähnt, den täglichen Eiweiss- bierten Eibedarf eines Arbeiters zu 118 g berechnet, so geht er dabei von der Voraussetzung aus, dass die Kost eine gemischte, animalische und vegetabilische ist, und ferner, dass von den obigen 118 g Eiweiss etwa 105 g tatsächlich resorbiert werden. Mit dieser letztgenannten Zahl stimmen auch - wenn das ungleiche Körpergewicht der verschiedenen Versuchspersonen genügend berücksichtigt wird - die Zahlen gut überein, welche PFLÜGER und seine Schüler BOHLAND und Bleibtreu 1) für die Grösse des Eiweissumsatzes bei Männern bei hinreichender, frei gewählter Kost fanden.

In dem Masse, wie man eine mehr einseitig vegetabilische Nahrung aufnimmt, wird auch regelmässig der Gehalt derselben an Eiweiss kleiner. Die einseitig vegetabilische Kost einiger Völker - wie der Japaner - und der sog. Vegetarier ist deshalb auch schon an sich ein Beweis dafür, dass der Mensch, wenn er überhaupt eine genügende Menge Nahrung erhält, unter Umständen Wechselnder Eiweise mit bedeutend kleineren Eiweissmengen als den von Vorr vorgeschlagenen auskommen kann. Dass man bei genügend reichlicher Zufuhr von stickstofffreien Nährstoffen fast vollständiges oder sogar vollständiges Stickstoffgleichgewicht mit verhältnismässig sehr kleinen Eiweissmengen erreichen kann, geht ausserdem aus den oben besprochenen Untersuchungen von Hirschfeld, Kumagawa und Klemperer, Sivén u. a. (vergl. S. 749 und 750) hervor.

Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Nahrung verschiedener Völker eine sehr verschiedenartige ist und dass der Mensch also, den äusseren Lebensbedingungen und dem Einflusse des Klimas gemäss, in verschiedenen Ländern eine wesentlich verschiedene Nahrung aufnimmt, so ist es wohl eigentlich nicht auffallend, wenn der an gemischte Kost gewöhnte Mensch einige Zeit mit einer eiweissarmen Kost auskommen kann. An der Fähigkeit des Menschen, einer verschiedenartig zusammengesetzten Nahrung sich anzupassen, wenn die letztere nur nicht zu schwerverdaulich und überhaupt zureichend ist, hat wohl niemand gezweifelt, und man kann nicht bestreiten, dass ein Mensch auch während längerer Zeit mit einer kleineren Eiweissmenge als der von Vort geforderten, 118 g, auskommen kann. So bat O. NEUMANN 2) in Selbstversuchen während 746 Tage in 3 Versuchsreihen sein Kostmass zu 74,2 g Eiweiss, 117 g Fett und 213 g Kohlehydrate (= 2367 Bruttokalorien, auf 70 kg bei gewöhnlicher Laboratoriumsarbeit berechnet) festgestellt. Diese Zahlen können jedoch selbstverständlich nicht auf den 70 kg schweren Arbeiter Vorts, welcher eine Arbeit, die schwerer als die eines Schneiders und leichter als die eines Schmiedes ist, also z. B. die Arbeit eines Maurers, Zimmermanns oder Tischlers ausführt, übergetragen werden; es liegen aber aus der letzten Zeit sehr umfassende Unter-

<sup>1)</sup> BOHLAND, PELCGERS Arch. 86; BLEIBTREU, ebenda 88.

<sup>2)</sup> Arch. f. Hygiene 45.

suchungen von Chittenden 1} vor, welche für die Beurteilung der Grösse des Eiweissbedarfes von grossem Interesse sind. Diese Untersuchungen beziehen sich auf insgesamt 26 Personen, welche während 5-20 Mouate bezüglich Lebensweise, Nahrungsaufnahme, Stickstoffausscheidung und Leistungsfähigkeit genau untersucht und beobachtet wurden. Sämtliche Personen waren auf drei Gruppen verteilt. Die erste bestand aus 5 geistig tätigen Universitätsmännern (4 Dozenten und einem Berufsmann). Die zweite umfasste 13 Soldaten (aus chungen von Chutenden dem Sanitätskorps der Vereinigten Staaten), welche ausser ihrer gewöhnlichen Arbeit während 6 Monate täglich gymnastische Übungen hatten. Die dritte bestand aus 8 Athleten, Studenten, welche in verschiedenen Arten von Sport stark trainiert waren.

Bei allen Versuchspersonen wurde der ursprüngliche N-Gehalt der Nahrung, welcher dem Vortschen Werte entsprach oder zum Teil höher war, allmählich mehr oder weniger stark reduziert. Die Gesamtkalorienzufuhr wurde dabei nicht über das frühere Mass gesteigert, sondern vielmehr in mässigem Umfange vermindert. Sowohl die körperliche wie die geistige Leistungsfähigkeit wurde wiederholt geprüft. Da es nicht möglich ist, die Einzelheiten der Versuche hier anzuführen, mag nur folgendes hervorgehoben werden. Bei einer den Voltschen Zahlen entsprechenden Diät beträgt die Menge des Harnstickstoffes pro Tag rund 16 g, entsprechend einem Gesamteiweissumsatze im Körper von 100 g oder pro kg 1,43 g. Die entsprechenden Zahlen für die drei obigen Gruppen findet man in der folgenden tabellarischen Zusammenstellung, in die ich des Vergleiches halber auch die Zahlen bei dem Vorrschen Kostmasse aufgenommen habe.

Chittendens chungen

	Harnstie	kstoff	Umgesetzte	Elweiss	Eiweiss	pro kg
	Minim.	Max.	Minim.	Max.	Minim.	Mux.
Grappe 1.	5,69	8,99	35,6	56,19	0,61	0,86
2.	7 03	8,39	43,9	52,44	0,74	0,87
., 3	7,47	11,06	46,7	69,1	0.75	0,92
VOITS Zahl	len 16		10	0	1.42	3

Als Hauptresultat ging aus diesen Untersuchungen hervor, dass bei Zufuhr einer Eiweissmenge, welche bedeutend kleiner als die nach den Vorrschen Zahlen geforderte war, ohne Vermehrung der ursprünglichen Kalorienzufuhr und Grosse des sogar bei Verminderung derselben, die untersuchten Versuchspersonen nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern auch bei nicht verminderter, sondern regelmässig vermehrter Leistungsfähigkeit in voller Gesundheit verbleiben konnten.

Nach diesen Untersuchungen, welche über lange Zeiträume sich erstrecken und mit besonderer Sorgfalt ausgeführt sind, kann man nicht länger bestreiten, dass Menschen auf die Dauer mit viel kleineren Eiweissmengen als den nach den Vortseben Zahlen geforderten auskommen können, was übrigens sehon durch die an Vegetariern und überwiegend vegetarisch lebenden Völkern gewonnenen Erfahrungen bewiesen ist. Auf der anderen Seite darf man aber nicht vergessen,

<sup>1)</sup> R. H. CHITTENDEN, Physiological Economy in Nutrition New York 1904.

dass die Vorrschen Zahlen ein durchschnittlicher Ausdruck sind, nicht so sehr für die teoretisch geforderte als für die tatsächlich bestehende Ernährungsweise, wie sie infolge von Gewohnheiten, Sitten, Lebensverhältnissen und Klima bei hinreichender Ernährung und freier Wahl derselben seit Jahrhunderten in Mittelund Nordeuropa sich ausgebildet hat. Eine wissenschaftlich begründete, rationelle Änderung dieser Ernährungsweise dürfte ebenso schwer theoretisch festzustellen wie praktisch durchzuführen sein. Bestimmte, allgemeingültige Standard-Grösse das zahlen für das Nahrungsbedürfnis kann man überhaupt nicht aufstellen, schon bedarfes. aus dem Grunde nicht, weil die Verhältnisse in verschiedenen Ländern verschieden sind und sein müssen. So haben die zahlreichen Zusammenstellungen (von ATWATER u. a. 1) von Kostsätzen verschiedener Familien in Amerika die Zahlen 97-113 g Eiweiss für einen Mann ergeben, und es haben ferner die sehr sorgfältigen Untersuchungen von Hultgren und Landergren gezeigt, dass die Arbeiter Schwedens bei mässiger Arbeit und einem mittleren Körpergewicht von Kontesten 70,3 kg bei frei gewählter Kost täglich rund 134 g Eiweiss, 79 g Fett und 522 g Kohlehydrate aufnehmen. Die hier, bei frei gewählter Kost aufgenommene Eiweissmenge ist also höher als die von Vorr geforderte. Auf der anderen Seite hat LAPICQUE 2) für die Abyssinier 67 und für Malaien 81 g Eiweiss (pro 70 kg Körpergewicht), also wesentlich niedrigere Werte gefunden.

Vergleicht man die Zahlen der Zusammenstellung (S. 763) mit den von Vorr für das tägliche Kostmass Arbeitender vorgeschlagenen Normalmittelzahlen, wenn man diese als massgebend betrachten will, so hat es wohl in erster Hand den Anschein, als würde die aufgenommene Nahrung in gewissen Fällen den täglichen Bedarf bedeutend übersteigen, während sie in anderen Fällen dagegen, wie z. B. für die Näherinnen in London, ganz unzureichend sein würde. Einen bestimmten sicheren Schluss in dieser Richtung kann man indessen nicht ziehen, wenn man nicht sowohl das Körpergewicht, wie die von den fraglichen Wicht und Personen geforderten Leistungen und die übrigen Lebensverhältnisse kennt. Es bedürfnis ist freilich wahr, dass das Nahrungsbedürfnis dem Körpergewichte nicht direkt proportional ist, denn ein kleinerer Körper setzt relativ mehr Substanz als ein grösserer um, und es kann auch ein verschiedener Fettgehalt Verschiedenheiten bedingen; aber es setzt jedoch ein grösserer Körper, welcher eine grössere Masse zu unterhalten hat, eine absolut grössere Stoffmenge als ein kleinerer um, und bei Beurteilung des Nahrungsbedürfnisses muss man deshalb auch stets der Grösse des Körpergewichtes Rechnung tragen. Nach dem von Vorr für einen Arbeiter vorgeschlagenen Kostmasse kommen, bei einem Körpergewicht von 70 kg. auf je 1 kg rund 40 Kalorien. Екновм<sup>3</sup>) berechnete auf Grund seiner Unter-

<sup>1)</sup> ATWATER, Report of the Storrs agric, exp. Station Conn. 1891-1895 und 1896; ferner Nutritions investig at the University of Tennesse 1896 and 97; U. S. Depart of Agriculture Bull. 53, 1898. Vergl. ferner ATWATER and BRYANT, ebends Bull. 75; JAFFA, ebenda 84; GRINDLEY, SAMMIS u. a., ebenda 91.

<sup>2)</sup> HULTGREN u. LANDERGREN I, c.; LAPIQUE, Arch. de Physiol. (5) 6.

<sup>3)</sup> Skand. Arch. f. Physiol, 11.

suchungen von Chittenden 1) vor, welche für die Beurteilung der Grösse des Eiweissbedarfes von grossem Interesse sind. Diese Untersuchungen beziehen sich auf insgesamt 26 Personen, welche während 5-20 Monate bezüglich Lebensweise, Nahrungsaufnahme, Stickstoffausscheidung und Leistungsfähigkeit genau untersucht und beobachtet wurden. Sämtliche Personen waren auf drei Gruppen verteilt. Die erste bestand aus 5 geistig tätigen Universitätsmännern (4 Dozenten und einem Berufsmann). Die zweite umfasste 13 Soldaten (aus ngen von ttenden dem Sanitätskorps der Vereinigten Staaten), welche ausser ihrer gewöhnlichen Arbeit während 6 Monate täglich gymnastische Übungen hatten. bestand aus 8 Athleten, Studenten, welche in verschiedenen Arten von Sport stark trainiert waren.

Bei allen Versuchspersonen wurde der ursprüngliche N-Gehalt der Nahrung, welcher dem Voitschen Werte entsprach oder zum Teil höher war, allmählich mehr oder weniger stark reduziert. Die Gesamtkalorienzufuhr wurde dabei nicht über das frühere Mass gesteigert, sondern vielmehr in mässigem Umfange vermindert. Sowohl die körperliche wie die geistige Leistungsfähigkeit wurde wiederholt geprüft. Da es nicht möglich ist, die Einzelheiten der Versuche hier anzuführen, mag nur folgendes hervorgehoben werden. den Voitschen Zahlen entsprechenden Diät beträgt die Menge des Harnstickstoffes pro Tag rund 16 g, entsprechend einem Gesamteiweissumsatze im Körper von 100 g oder pro kg 1,43 g. Die entsprechenden Zahlen für die drei obigen Gruppen findet man in der folgenden tabellarischen Zusammenstellung, in die ich des Vergleiches halber auch die Zahlen bei dem Vorrschen Kostmasse aufgenommen habe.

Harnstickstoff Umgesetztes Eiweiss Eiweiss pro kg Minim. Max. Minim. Max. Minim. Max. 0,86 5.69 8,99 35.6 56,19 0,61 Gruppe 1. 2. 7.03 8,39 43.9 52,44 0,74 0,87 \*\* 3 46,7 0,92 11,06 69,1 0,75 VOITS Zahlen 16 100

Als Hauptresultat ging aus diesen Untersuchungen hervor, dass bei Zufuhr einer Eiweissmenge, welche bedeutend kleiner als die nach den Voitschen Zahlen geforderte war, ohne Vermehrung der ursprünglichen Kalorienzufuhr und 1886 des sogar bei Verminderung derselben, die untersuchten Versuchspersonen nicht nur Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern auch bei nicht verminderter, sondern regelmässig vermehrter Leistungsfähigkeit in voller Gesundheit verbleiben konnten.

Nach diesen Untersuchungen, welche über lange Zeiträume sich erstrecken und mit besonderer Sorgfalt ausgeführt sind, kann man nicht länger bestreiten, dass Menschen auf die Dauer mit viel kleineren Eiweissmengen als den nach den Voltschen Zahlen geforderten auskommen können, was übrigens schon durch die an Vegetariern und überwiegend vegetarisch lebenden Völkern gewonnenen Erfahrungen bewiesen ist. Auf der anderen Seite darf man aber nicht vergessen,

1) R. H. CHITTENDEN, Physiological Economy in Nutrition New York 1904.

ttendens ntersu-

ungen.

darfes.

dass die Vortschen Zahlen ein durchschnittlicher Ausdruck sind, nicht so sehr für die teoretisch geforderte als für die tatsächlich bestehende Ernährungsweise, wie sie infolge von Gewohnheiten, Sitten, Lebensverhältnissen und Klima bei hinreichender Ernährung und freier Wahl derselben seit Jahrhunderten in Mittelund Nordeuropa sich ausgebildet hat. Eine wissenschaftlich begründete, rationelle Änderung dieser Ernährungsweise dürfte ebenso schwer theoretisch festzustellen wie praktisch durchzuführen sein. Bestimmte, allgemeingültige Standard- 675 end zahlen für das Nahrungsbedürfnis kann man überhaupt nicht aufstellen, schon aus dem Grunde nicht, weil die Verhältnisse in verschiedenen Ländern verschieden sind und sein müssen. So haben die zahlreichen Zusammenstellungen (von ATWATER u. a. 1) von Kostsätzen verschiedener Familien in Amerika die Zahlen 97-113 g Eiweiss für einen Mann ergeben, und es haben ferner die sehr sorgfältigen Untersuchungen von Hultgren und Landergren gezeigt, dass die Arbeiter Schwedens bei mässiger Arbeit und einem mittleren Körpergewicht von sehled 70,3 kg bei frei gewählter Kost täglich rund 134 g Eiweiss, 79 g Fett und 522 g Kohlehydrate aufnehmen. Die hier, bei frei gewählter Kost aufgenommene Eiweissmenge ist also höher als die von Voir geforderte. Auf der anderen Seite hat LAPICQUE 2) für die Abyssinier 67 und für Malaien 81 g Eiweiss (pro 70 kg Körpergewicht), also wesentlich niedrigere Werte gefunden.

Vergleicht man die Zahlen der Zusammenstellung (S. 763) mit den von Vorr für das tägliche Kostmass Arbeitender vorgeschlagenen Normalmittelzahlen, wenn man diese als massgebend betrachten will, so hat es wohl in erster Hand den Anschein, als würde die aufgenommene Nahrung in gewissen Fällen den täglichen Bedarf bedeutend übersteigen, während sie in anderen Fällen dagegen, wie z. B. für die Näherinnen in London, ganz unzureichend sein würde. Einen bestimmten sicheren Schluss in dieser Richtung kann man indessen nicht ziehen, wenn man nicht sowohl das Körpergewicht, wie die von den fraglichen wicht i Personen geforderten Leistungen und die übrigen Lebensverhältnisse kennt. Es bedürft ist freilich wahr, dass das Nahrungsbedürfnis dem Körpergewichte nicht direkt proportional ist, denn ein kleinerer Körper setzt relativ mehr Substanz als ein grösserer um, und es kann auch ein verschiedener Fettgehalt Verschiedenheiten bedingen; aber es setzt jedoch ein grösserer Körper, welcher eine grössere Masse zu unterhalten hat, eine absolut grössere Stoffmenge als ein kleinerer um, und bei Beurteilung des Nahrungsbedürfnisses muss man deshalb auch stets der Grösse des Körpergewichtes Rechnung tragen. Nach dem von Vort für einen Arbeiter vorgeschlagenen Kostmasse kommen, bei einem Körpergewicht von 70 kg, auf je 1 kg rund 40 Kalorien. Екносм<sup>3</sup>) berechnete auf Grund seiner Unter-

<sup>1)</sup> ATWATER, Report of the Storrs agric. exp. Station Conn. 1891-1895 und 1896; ferner Nutritions investig at the University of Tennesse 1896 und 97; U. S. Depart of Agriculture Bull. 58, 1898. Vergl. ferner ATWATER and BRYANT, ebenda Bull. 75; JAFFA, ebenda 84; GRINDLRY, SAMMIS u. a., ebenda 91.

<sup>2)</sup> HULTGREN u. LANDERGREN l. c.; LAPIQUE, Arch. de Physiol. (5) 6.

<sup>3)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. 11.

Die in der Tabelle angeführten Zahlen von Voit sind von ihm als niederste Sätze für nicht arbeitende Gefangene gefordert worden. Kosteätze für alte, nicht arbeitende Leute fordert er:

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Für Männer	90	40	350	2000
" Frauen	80	35	300	1723

Bei Berechnung der täglichen Kostsätze gilt es in den meisten Fällen zu ermitteln, wieviel von den verschiedenen Nährstoffen dem Körper täglich zugeführt werden muss, damit er auf seinem stofflichen Bestande für die Dauer erhalten werde und die von ihm geforderte Arbeit leisten könne. In anderen Fällen kann es sich darum handeln, den Ernährungszustand des Körpers durch eine passend gewählte Nahrung zu verbessern; aber es gibt auch Fälle, in welchen man umgekehrt durch unzureichende Nahrung eine Abnahme der Körpermasse und des Körpergewichtes erzielen will. Dies ist besonders bei Bekämpfung der Fettsucht der Fall. Sämtliche zu diesem Zwecke vorgeschlagene Diätkuren sind tatsächlich auch Hungerkuren, wie die hier nur als Beispiele gewählten Kuren von HARVEY, EBSTEIN und OERTEL des näheren zeigen.

Die älteste der mehr allgemein bekannten Diätkuren gegen Korpulenz ist die von HARVEY, welche gewöhnlich die BANTING-Kur genannt wird. Das Prinzip dieser Kur besteht darin, dass man durch eine möglichst stark eingeschränkte Zufuhr von Fett und Kohlehydraten bei gleichzeitig verstärkter Zufuhr von Eiweiss den Verbrauch des aufgespeicherten Körperfettes möglichst zu steigern sich bemüht. Die zweite Kur, die Ebsteinsche, geht von der (nicht richtigen) Annahme aus, dass in einem fettreichen Körper das aufgenommene Nahrungsfett nicht zum Ansatz kommen kann, sondern vollständig verbrannt wird. In dieser Kur sind deshalb auch verhältnismässig reichliche Mengen Fett in der Nahrung zulässig, während die Menge der Kohlehydrate stark beschränkt ist, gegen orpulenz Die dritte Kur, die Oertelsche 1), geht von der jedenfalls richtigen Anschauung aus, dass eine bestimmte Menge Kohlehydrate für den Fettansatz von keiner grösseren Bedeutung als die isodyname Fettmenge ist. In dieser Kur sind deshalb auch sowohl die Kohlehydrate wie die Fette zulässig, unter der Voraussetzung jedoch, dass die Gesamtmenge derselben nicht so gross ist, dass sie eine Abnahme des Fettbestandes verhindert. Zu der OERTELschen Kur gehört auch, besonders in gewissen Fällen, eine stark beschränkte Zufuhr von Wasser. Die in diesen drei Kuren dem Körper zugeführten mittleren Mengen der verschiedenen Nährstoffe sind folgende, wobei des Vergleiches halber in derselben Tabelle auch das für einen Arbeiter von Voit geforderte Kostmass aufgeführt worden ist.

Diltkuren gegen

)iätkuren

			Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien (Brutto)
Kur	von	HARVEY-BANTING .	171	8	<b>7</b> 5	1083
		EBSTEIN	102	85	47	1396
		OERTEL	156	$^{22}$	<b>7</b> 2	1140
		Maximum .	170	44	114	1573
Arbe	eiter	(nach VOIT)	118	56	500	3055

<sup>1)</sup> BANTING. Letter on corpulence. London 1864; EBSTEIN, Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung, 1882; OERTEL, Handbuch der allg. Therapie der Kreislaufstörungen, 1884.

Unzuichande ahrung.

Wird das Fett überall in Stärke umgerechnet, so wird die Relation Eiweiss: Kohlehydrate =

```
Kur von Harvey-Banting . = 100 : 54
    " EBSTEIN
               ...=100:240
                      . = 100 : 80
       OERTEL .
          " (Maximum). = 100: 129
Arbeiter
                     . = 100:530
```

In allen drei Kuren gegen Korpulenz ist also die Menge der stickstofffreien Stoffe, der Eiweissmenge gegenüber, herabgesetzt; vor allem ist aber, wie die Anzahl der Kalorien zeigt, die Gesamtmenge der Nahrung bedeutend vermindert.

Die Harvey-Bantingsche Kur zeichnet sich vor den anderen durch einen relativ sehr grossen Eiweissgehalt aus, während die Gesamtzahl der zugeführten Kalorien in ihr die kleinste ist. Aus diesen Gründen wirkt diese Kur sehr rasch; sie wird aber hierdurch auch mehr gefährlich und schwieriger durchzu-In dieser Hinsicht ist die Ebsteinsche und besonders die Oertelsche Kur, welche die grösste Abwechselung in der Wahl der Nahrung gestattet, besser. Da das Körperfett eine eiweissersparende Wirkung ausübt, hat man bei Anwendung dieser Kuren, besonders der Banting-Kur, darauf zu achten, dass nicht mit der Abnahme des Körperfettes der Eiweisszerfall im Körper derart gesteigert wird, dass ein Verlust an Körpereiweiss stattfindet, und man muss deshalb die Stickstoffausscheidung durch den Harn sorgfältig überwachen. Sämtliche Diätkuren gegen Korpulenz sind übrigens, wie oben erwähnt, Hungerkuren; und wenn man den täglichen Nahrungsbedarf des erwachsenen Mannes, Distaur in Kalorien ausgedrückt, zu (rund) nur 2500 Kal. (nach den von Forster für Arzte als Mittel gefundenen Zahlen) anschlagen will, so sieht man sogleich, welch einen bedeutenden Teil seiner eigenen Masse der Körper in den obigen Kuren täglich unter Umständen abgeben muss. Es mahnt dies gewiss zu grosser Vorsicht bei der Handhabung solcher Kuren, welche nie schablonenmässig, sondern mit Berücksichtigung in jedem speziellen Falle von der Individualität, dem Körpergewichte, der Stickstoffausscheidung im Harne und dergl., stets unter strenger Kontrolle und nur von Arzten, nie von Laien angeordnet werden dürfen. Ein näheres Eingehen auf die vielen, bei solchen Kuren zu berücksichtigenden Verhältnissen entspricht jedoch nicht dem Plane und dem Umfange dieses Buches.

Tab. I. Nahrungsmittel 1),

		1000	Teil	e enth	alten			Verhältnis von 1:2:3			
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3		
1. Animalische Nahrungs- mittel	Elweiss und Extraktivetoffe	Pott	Kohlebydrate	Asche	Washer	Abfalle					
a) Fleisch ohne Knochen:											
Fettes Rindfleisch 9)	183	166		11	640		100	90	0		
Mittelfettes Rindfleisch	196	98		18	688		100	50	0		
Rindfleisch (Beaf) 1)	190	120		18	672		100	63	0		
Mittelfettes gesalzenes Rindfleisch .	218	115		117	550		100	53	0		
Kalbfleisch	190	80		13	717		100	42	0		
Pferdefleisch, gesalzen u. geräuchert	318	65		125	492		100	20	0		
Geräucherter Schinken	255	365		100	380	1	100	143	0		
Schweinefleisch, gesalzen und ge- räuchert <sup>3</sup> ).	100	660		40	130		100	660	0		
Fleisch von Hasen	233	11		12	744		100	5	0		
. fetten Haushühnern .	195	93		11	701		100	48	0		
Rebhühpern	253	14		14	719		100	6	0		
" " Wildenten	246	31		12	711		100	13	0		
b) Fleisch mit Knochen:											
Fettes Rindfleisch 3)	156	141		9	544	150	100	90	10		
Mittelfettes Rindfleisch	167	83		15	585	150	100	49	0		
Schwach gesalzenes Rindfleisch	175	93		85	480	167	100	53	0		
Stark gesalzenes Rindfleisch	190	100		100	430	180	100	53	0		
Hammelfleisch, sehr fett mittelfett	135	332		8	437 520	88 150	100	100	0		
Schweinefleisch, frisch, fett	100	460		5	365	70	100	460	0		
gesalzen, fett	120	540		60	200	80	100	450	13		
Geräucherter Schinken	200	300		70	340	90	100	150	0		
e) Finche:											
Flussanl, frisch (ganze Fische)	89	220		6	352	333	100	246	0		
Lachs	121	67		10	469	333	100	56	0		
Strömling	128	39		11	489	333	100	31	0		
Scholle	145	14		11	580	250	100	9	0		

<sup>1)</sup> Die in dieser Tabelle aufgeführten Zahlen sind der Hauptsache nach teils den Zusammenstellungen von Almén und teils den von König entlehnt. Als "Abfälle" werden hier diejenigen Teile der Nahrungsmittel bezeichnet, welche bei der Zubereitung der Speisen verloren gehen oder überhaupt vom Körper nicht ausgenutzt werden. Als solche sind also z. B. Knochen, Haut, Eierschalen und bei den vegetabilischen Nahrungsmitteln die Zellulose zu nennen.

<sup>2)</sup> Fleisch, wie es in Schweden gewöhnlich auf dem Markte gekauft wird.

<sup>8)</sup> Schweinesleisch, hauptsächlich von Brust- und Bauchteilen, wie es in der "Trockenportion" der Soldaten in Schweden vorkommt.

	1000 Teile enthalten						hältnis		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Flussbarsch, frisch (ganze Fische) .  Dorsch	100 86 82 140 116 200 246 532 665 736	2 1 140 43 108 4 5 10 7		8 8 6 100 107 132 178 106 59 87	440 455 461 280 334 460 472 257 116 170	450 450 450 340 400 100 100 150	100 100 100 100 100 100 100 100	2 1 100 37 54 1 1	0 0 0 0 0 0 0
d) Innere Organe (frisch).  Gehirn	116 196 184 163 221 150	103 56 92 106 38 170	11	11 17 10 10 13 10	770 720 714 721 728 670		100 100 100 100 100 100	89 28 50 65 17 113	6 0 0 0 0
e) Andere animalische Nahrungsmittel.  Mettwurst (sog. Soldatenmettwurst) Mettwurst (zum Braten) Butter Schweineschmalz Fleischextrakt Kuhmilch (volle Milch) (abgerahmte Milch) Buttermilch Rahm Käse (Fettkäse) (Magerkäse) Molkenkäse (Mysost) mager Hühnereier (ganze Eier) (ohne Schalen) Eidotter Eierweiss	190 220 7 3 304 35 35 41 37 230 334 89 106 122 160 103	150 160 850 990 35 7 9 257 270 68 70 93 107 307	7 50 50 38 35 40 50 456 4 5	50 55 15 175 7 7 7 6 60 50 50 8 10 13 8	610 565 119 7 217 873 901 905 665 400 500 329 654 756 520 875	135	100 100 100 100 100 100 100 100 100 100	79 73 12100 33000 100 20 22 695 117 19 79 88 88 192 7	0 0 100 0 143 143 93 95 17 15 512 4 4
2. Vegetabilische Nahrungsmittel.  Weizen (Samen)	123 110 92 15C 88 90 115 115 114 77	17 10 11 39 10 3 17 15 20	676 740 768 439 550 768 688 720 725 480	18 8 3 50 17 8 18 20 15	140 120 120 130 330 131 140 110 400	26 12 6 192 5 22 20 16 17	100 100 100 100 100 100 100 100	14 11 12 26 11 3 15 13 18 14	549 654 835 292 625 853 600 626 634 623

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1:2:3			
	1	2	3	4	5	6	1	:2	:3	
Roggenbrot (frisch, feineres)	80	14	514	11	370	11	100	18	634	
Gerste (Samen)	111	21	654	26	140	48	100	19	589	
Gerstengraupen	110	10	720	7	146	7	100	9	654	
Hafer (Samen)	117	60	563	30	130	100	100	51	481	
Hafergraupen	140	60	660	20	100	20	100	43	47.1	
Mais	101	58	656	17	140	28	100	57	665	
Reis (entschälter Kochreis)	70	7	770	2	146	5	100	19	1100	
Schminkbohnen	232	21	537	36	137	37	100	9	231	
Erbsen (gelbe oder grüne, trocken)	220	15	530	25	150	60	100	7	240	
Erbsenmehl (fein)	270	15	520	25	125	45	100	6	192	
Kartoffeln	20	2	200	10	760	8	100	10	1030	
Kohlrüben	14	2	74	7	893	10	100	14	529	
Möhren (gelbe Rüben)	10	2	90	10	873	15	100	20	900	
Blumenkohl , ,	25	4	50	8	904	9	100	16	200	
Weisskraut	19	2	49	12	900	18	100	11	258	
Schnittbohnen	27	1	66	6	888	12	100	4	244	
Spinat	31	5	33	19	908	8	100	16	1006	
Kopfsalat	14	3	22	10	944	7	100	21	157	
Gurken	10	1	23	4	956	6	100	10	530	
Radischen	12	1	38	7	934	ő	100	8	317	
Essbare Pilze, frisch (Mittelzahlen)  " lufttrocken (Mittel-	32	4	60	9	877	18	100	12	188	
zahlen)	219	25	412	61	160	123	100	12	188	
Apfel und Birnen	4		130	3	832	31	100		3250	
Verschiedene Beeren (Mittelzahlen)	5		90	6	849	50	100		1800	
Mandeln	242	537	72	29	54	66	100	555	30	
Kakao	140	480	180	50	55	95	100	243	129	

Tab. II. Malzgetränke,

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Kohlen- szure	Alkohol	Extrakt	Eiweiss	Zucker	Dextrin	Saure	Glyzerin	Ascho
Porter	871	2	54	76	7	13	-	3	-	4
Bier (Schwedisches "Sötöl")	887		28	-	15	6	5	_	Mare	5
Bier (Schwedisches Exportbier)	885		32	-	7	7	3	-	-	3
Schenkbier	911	2	35	55	8	10	31	2	2	2
Lagerbier	903	2	40	58	4	7	47	1,5	2	2
Bockbier	881	2	47	72	6	13	-	1,7	-	3
Weissbier	916	3	25	59	5	-	-	4	100-	3
Schwedisches "Svagdricks"	945	-	22	-	7	2	3	-	-	3

Tab. III. Weine und andere alkoholische Getränke.

1000 Gewichtsteile enthalten		Alkohol Vol p. m.	Extrakt	Zucker	Shure und Weinstein	Glyzerin	Asche	Kohlen- såuro Vol. p. m.
Bordeauxweine	. 88	3 94	23	6	5,9		2,0	
Rheingauweissweine	. 86	3 115	23	4	5,0		2,0	
Champagner	. 77	6 90	134	115	6,0	1,0	1,0	1360 - 70
Rheinwein, moussierend	. 80	1 94	105	87	6,0	1,0	2,0	
Tokayer	. 80	8 120	72	51	7,0	9,0	3,0	
Sherry	. 79	5 170	35	15	5,0	6,0	5,0	
Portwein	. 77	4 164	62	40	4,0	2,0	3,0	
Madeira	. 79	1 156	53	33	5,0	3,0	3,0	
Marsala	. 79	0 164	46	35	5,0	4,0	4,0	
Schwedischer Punsch	. 47	9 263		332				
Branntwein		. 460				1		1
Französischer Kognak		550		i				
Liköre	e	442—590		260-475				

## Nachträge<sup>1</sup>.

Ad S. 1. Mit Hilfe der stillen elektrischen Entladung hat W. LOEB?) aus CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O als direktes Reaktionsprodukt Formaldehyd erhalten. Die Aldehydbildung erfolgt in den drei Phasen 1:2CO<sub>2</sub> = 2CO + O<sub>2</sub>; 2:CO + H<sub>2</sub>O = CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub> und 3:CO + H<sub>2</sub> = HCOH. Wird der Sauerstoff aus dem Gemische entfernt, so dass er den H<sub>2</sub> durch Peroxydbildung nicht vernichten kann, so liefert die feuchte CO<sub>2</sub> noch reichlicher Formaldehyd. CO, H<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub> liefern als Hauptprodukte Ameisensäure und reichlich Formaldehyd und daneben als Polymerisationsprodukt Glykolaldehyd, welcher übrigens auch aus CO und H<sub>2</sub>O allein in nachweisbarer Menge entsteht. Die Bildung des Glykolaldehydes, welcher leicht in Zucker übergeht, ist für das Kohlensäurenssimilationsproblem besonders wichtig. Die Entstehung des Zuckers aus CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O lediglich durch Energiezufuhr kann durch die folgenden Reaktionen ausgedruckt werden:

1.  $CO_2 + H_2O = CO + H_2 + O_2$ 2.  $H_2 + CO = HCOH$ 3.  $2(H_2 + CO) = CH_2OH$ , CHO4.  $6HCOH = C_6H_{12}O_6$ 5.  $3CH_2OH$ ,  $CHO = C_6H_{12}O_6$ 

Ad S. 36. Ausser dem Dipeptide von Glykokoll und d-Alanin haben Fischer und Aederhalden<sup>3</sup>), ebenfalls aus Seidenfibroin, ein zweites, aus Glykokoll und l-Tyrosin zusammengesetztes Dipeptid isoliert. Bei der Hydrolyse von Elastin mit Schwefelsäure erhielten sie ein drittes Dipeptid, welches wie die zwei vorigen als Anhydrid gewonnen wurde und welches Glyzyl-l-leuzinanhydrid ist. Levene und Beatty<sup>4</sup>) haben endlich auch ein viertes Dipeptidanhydrid, nämlich Prolinglyzylanhydrid, bei der tryptischen Verdauung von Gelatine erhalten.

Dipoptide durch Hydrolyso.

Assimi-

Kohlen-

Ad S. 59. Gegen die Individualität der von Siegfried als Kyrine bezeichneten Produkte haben Skraup und Zwerger auf Grund ihrer Unter-

Upsala, den 15. August 1906.

O. H.

<sup>1)</sup> Diese Nachträge enthalten einen kurzen Bericht einiger Arbeiten, die erst nach dem Drucke der einzelnen Kapitel erschienen, bezw. dem Verf. (vor dem 15. Juli d. J.) zugünglich oder bekannt geworden sind.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Elektroch. 12, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 5, S. 331.

<sup>5)</sup> Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 39, S. 2315.

<sup>4)</sup> Ebenda S. 2060.

suchungen Zweifel erhoben. Indem er die von den genannten Forschern erhobenen Einwendungen zurückweist und ihre Versuchsanordnungen kritisiert, gibt nun Siegfried 1) neue Gründe für die Individualität der Kyrine an und er beschreibt genau die Eigenschaften ihrer Phosphorwolframate und Pikrate, Von Wichtigkeit ist die konstante Zusammensetzung der Sulfate, die indessen erst nach wiederholten Umkristallisationen (neunmaliger Umfällung eines Kaseinkyrinsulfates) erreicht wird, dann aber bei neuem Umkristallisieren, bis zu 15 mal, sich nicht ändert.

Kyrine.

Ad S. 82. Bei der Hydrolyse von Spongin haben ABDERHALDEN und STRAUSS 2) reichlich Glutaminsäure 18,1 und Glykokoll 13,9 p. c., ferner Leuzin 7,5, Prolin 6,3 und Asparaginsäure 4,1 p. c. erhalten. Auffallenderweise konnten sie weder Tyrosin noch Phenvlalanin nachweisen.

Spongin

Ad S. 99. Gegen die Ansicht von Pauly, Knoop und Windaus, dass das Histidin ein Imidazolderivat sei, hat FRÄNKEL<sup>3</sup>) mehrere Einwendungen gemacht und er hebt besonders hervor, dass die für gewisse Imidazolderivate (zu welchen auch das Histidin gehören sollte) charakteristische Reaktion, die Aufspaltung des Imidazolringes bei Behandlung mit Benzoylchlorid und Kalilauge, von dem Histidin nicht gegeben wird. Auch andere Gründe gegen die obige Ansicht werden angeführt und die Imidazolnatur des Histidins ist also wieder in Frage gestellt worden.

Ad S. 145. In einer besonders gründlichen und sorgfältigen Arbeit hat ERLANDSEN<sup>4</sup>) die Phosphatide des Ochsenherzens und der Ochsenmuskeln unter. Das Lezithin hatte dieselbe Zusammensetzung wie das des Eidotters. Sowohl die Bestimmungen der Jodzahl wie die Analysen zeigten, dass die im Lezithinmoleküle sich vorfindenden Fettsäuren sehr arm an Wasserstoff sind und zum Teil der Linol- oder Linolensäurereihe angehören. Sowohl in den Mus keln überhaupt wie besonders in der Herzmuskulatur finden sich Diamido. monophosphatide, d. h. also Verbindungen, in welchen die Relation N:P Diamido nicht wie im Lezithin = 1:1 sondern = 2:1 ist. Diese Phosphatide wurden als Metallsalze isoliert, und die Kadmiumverbindung des aus dem Herzen gewonnenen Diamidomonophosphatides hatte die Zusammensetzung C<sub>40</sub>H<sub>75</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>12</sub> . 2CdClo. Aus dem Herzen konnte er ein neues Phosphatid, von ihm Kuorin genannt, isolieren, welches zu der Gruppe der Monoamidodiphosphatide gehört und in welchem also die Relation N: P = 1:2 ist. Das Kuorin, welches nur spurenweise in den anderen Muskeln vorkommt, enthält 2 Phosphorsäureradikale, die jedenfalls zum Teil an Glyzeryl gebunden sind. Ausserdem enthält es zwei Fettsäureradikale von stark ungesättigten Fettsäuren und ein basi-

<sup>1)</sup> SERAUP und ZWERGER, Monatshefte f. Chem. 26; SIEGFRIED, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

<sup>2)</sup> Ebenda 48.

<sup>3)</sup> HOFMEISTERS Beiträge 8.

<sup>4)</sup> A. W. E. ERLANDSEN, Undersögelser over Hjertets Phosphatider Köbenhavn 1906 (Höst & Sön).

onoamido-sches Radikal, welches nicht mit dem Cholin identisch ist. Die empirische Formel ist C<sub>71</sub>H<sub>125</sub>NP<sub>2</sub>O<sub>21</sub>. Das Kuorin ist löslich in Äther, aber unlöslich in Alkohol und ist durch eine sehr grosse Autoxydabilität ausgezeichnet. Es wurde amorph erhalten. Die Monoamidophosphatide (Lezithin und Kuorin) können mit Äther direkt aus dem besonders rasch an der Luft getrockneten, fein verteilten Organe extrahiert werden und kommen also anscheinend in freiem Zustande vor. Die Diamidophosphatide sind allerdings auch löslich in Äther, können aber nicht direkt, sondern erst nach vorgängiger Alkoholbehandlung mit Äther extrahiert werden und kommen deshalb wahrscheinlich als Verbindungen mit Eiweissstoffen vor.

**Lanzliche** Phospha-tide.

Nuklein-

săure.

WINTERSTEIN und HIESTAND 1) haben, wie schon vorber Ad S. 145. Schulze und Winterstein, aus verschiedenen Pflanzenteilen Lezithinpräparate isoliert, welche ärmer an Phosphor als das gewöhnliche Lezithin sind, indem sie höchstens 2,74 p. c. Phosphor enthielten, und welche bei Spaltung mit verdünnten Mineralsäuren ausser Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und Cholin auch beträchtliche Mengen, sogar 16 p. c., Glukosen lieferten. Die Glukosen waren d-Glukose und d-Galaktose und ausserdem kamen kleine Mengen Pentosen vor. Solche Phosphatide scheinen im Pflanzenreiche sehr verbreitet zu sein.

Aus Fischeiern haben MANDEL und LEVENE<sup>2</sup>) eine Nu-Ad S. 152. kleinsäure isoliert, welche zwar Urazil aber kein Thymin lieferte. anderer Hinsicht glich diese Nukleinsäure der aus Pflanzenzellen gewonnenen. Ad S. 158. Dem Epiguanin, welches 7-Methyl 2-Amino 6 Oxypurin ist, kommt die

Formel C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O statt der im Texte geschriebenen C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> zu. Spiguanin.

> Um die Abhängigkeit der Magensaftsekretion von der Gegenwart von Nahrung oder safttreibenden Stoffen im Magen oder im Darme allein oder in beiden gleichzeitig bei Ausschluss psychischer Einflüsse zu studieren, hat Lönnquist 8) Versuche an Hunden ausgeführt. Zu dem Ende hat er Versuche mit dem nach Heidenhain-Pawlow isolierten Magen wie mit Fisteln am Magen und Duodenum angestellt, und ausserdem hat er auch durch eine operativ gebildete Scheidewand zwischen Pylorus und Darm Magen- und Darmhöhle voneinander getrennt. In dem vom Darme isolierten Magen wurde durch Wasser, Alkohol, Fleisch und Fleischextrakt und durch die Verdauungsprodukte des Hühnereiweisses eine reichliche Saftabsonderung hervorgerufen. Verdünnte Salzsäure (0,1-0,5 p. c.) oder natürlicher Magensaft bewirkte eine nur schwache Sekretion. Schwache Kochsalz- oder Sodalösungen (0,25-0,50 p. c.) wirkten etwa wie Wasser, stärkere Sodalösungen (von 1-1,5 p. c.) erregten eine viel beträchtlichere Saftabsonderung. Von dem Duodenum aus waren Wasser oder Kochsalzlösung ohne Wirkung. Flüssiges Fett hatte (reflektorisch) eine stark hemmende Wirkung, und in derselben Weise, wenngleich schwächer, wirkten

Abson-Magensaft.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

<sup>2)</sup> Zitiert nach Bioch. Zentralbl. 5, S. 316.

<sup>3)</sup> B. LÖNNQUIST, Bidrag tils Kännedomen om magsaftafsöndringen. Akademisk afhandhing. Helsingfors 1906.

auch Sodalösungen. Sowohl Wasser wie Alkohol wurde aus dem Magen aufgesaugt und der Alkohol wirkte am kräftigsten safttreibend während der ersten halben Stunde.

Durch Versuche an Kaninchen und Hunden hat FALLOISE gezeigt, dass die Magenlipase weder durch Rückfluss aus dem Darme noch mit dem Blute von dem Pankreas dem Magen zufliesst, sondern in ihm gebildet wird. Durch Versuche mit dem filtrierten Safte von einem Hunde mit einem kleinen Pawlowschen Magen hat dann Laqueur 1) weiter gezeigt, dass auch dieser Saft auf Eigelbemulsion spaltend wirkt. Die Magenlipase kann also auch nach ihm nicht Pankreassteapsin sein, und sie ist ferner kein intrazelluläres Gewebsenzym, sondern wird von den Drüsen abgesondert.

Ad S. 367. Das Vorkommen von amylolytisch und proteolytisch wirkenden Enzymen in verschiedenen Pflanzenteilen ist schon längst bekannt. Unter den diastatischen Enzymen finden sich, wie Scheunert und Grimmer?) gezeigt haben, in einigen pflanzlichen Nahrungsmitteln, wie Pferdebohnen, Lu-Pflanzlichen Diastasen. pinen und Wicken, auch solche, welche noch bei einem Säuregrade von 0,2 p. c. HCl die Fähigkeit haben, Stärke zu verzuckern, und denen man also für die Stärkeverdauung im Magen pflanzenfressender Tiere eine besondere Bedeutung zuerkennen muss.

Ad S. 387. Die Fähigkeit der Pankreasdrüse, der Nahrung derart sich anzupassen, dass nach anhaltender Fütterung der Tiere mit Milchzucker der Pankreassaft die sonst fehlende Laktase enthalten soll, wird von PLIMMER 3) Pankreasentschieden bestritten, und die von anderen Forschern erhaltenen positiven Resultate werden von ihm auf die Anwendung fehlerhafter Versuchsmethoden zurückgeführt.

Ad S. 398. Über den Blinddarm bei verschiedenen Tieren und seine physiologische Bedeutung liegen umfassende Untersuchungen von Ellenberger und seinen Mitarbeitern vor. Unter diesen mögen die Mitteilungen Scheunerts 4) über die Verdauung der Zellulose hier kurze Erwähnung finden. Der alkalische Cökuminhalt vom Pferde, Schweine und Kaninchen hat die Fähigkeit, Zellulose in nicht unerheblicher Menge zu lösen. Diese Fähigkeit nimmt mit dem Reich- verdannne tum der Flüssigkeit an Mikroorganismen zu und umgekehrt; aber selbst bei im Geum völliger Abwesenheit von solchen Organismen werden noch gewisse Mengen von Zellulose gelöst. Das Sekret, bezw. das Extrakt der Cökalschleimhaut oder der Cökaldrüsen enthält indessen kein Zellulose lösendes Enzym, und die Lösung der letzteren im Cöcum scheint also ausschliesslich an Mikroorganismen oder deren Produkte gebunden zu sein.

<sup>1)</sup> FALLOISE, Arch. int. de Physiol. 3, 1906; LAQUEUR, HOFMEISTERS Beitrage 8.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol, Chem. 48.

<sup>5)</sup> Journ. of Physiol. 84.

<sup>4)</sup> ELLENBERGER, Arch. f. (Annt. u.) Physiol. 1906; SCHEUNERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

Ad S. 460. Der postmortale Glykogenschwund in den Muskeln ist nach Kisch 1) entschieden auf die Tätigkeit eines diastatischen Enzymes zu beziehen und er wird im Einklange damit durch die Temperatur beeinflusst. Anderungen des Alkaleszenzgrades sind ohne Bedeutung, und ebenso wenig konnte eine Wirkung von Ruhe und Arbeit, von Hunger oder reichlicherer Nahrung beobachtet werden. Dagegen wurde der postmortale Glykogenschwund durch Sauerstoffzufuhr und auch durch Blutzusatz merklich gesteigert. Zwischen den verschiedenen Skelettmuskelpartien desselben Individuums ergeben sich keine erheblichen Unterschiede, wogegen das diastatische Vermögen des Herzens vier- bis fünfmal grösser als dasjenige der Skelettmuskulatur desselben Tieres sich erwies.

Postmortaler Glykogen-

Das Sphingosin soll nach THIERFELDER und KITAGAWA2) Sphingosin entgegen den früheren Angaben keine einheitliche Substanz sein.

> Ad S. 489. Die von Koch angewandte Methode, durch Abspaltung von Methylgruppen mittelst Jodwasserstoff teils unter und teils über 240° C die Kephaline und Lezithine gesondert zu bestimmen, kann bei Gegenwart von viel Fett unrichtige Resultate geben. Aus dem Grunde verwenden Koch und Woods 3) nunmehr die ursprünglich von Thudichum herrührende Methode, die alkoholische Lösung der Lezithane mit alkoholischer Bleiazetatlösung im Sieden unter Zusatz von etwas Ammoniak zu fällen. Das Kephalin wird hierbei gefällt, während die eigentlichen Lezithine in dem Filtrate bleiben. Die Bestimmung des Phosphors, welche nach Neumann geschieht, wird gesondert in dem Niederschlage und in dem Filtrate ausgeführt. Im ersteren Falle erhält man die Menge des Kephalins, im letzteren die des Lezithins. Die oben erwähnten Untersuchungen von Erlandsen (S. 777) zeigen indessen, dass die Verhältnisse noch komplizierter sind und dass also selbst nach dieser Abanderung eine gennue Bestimmung der verschiedenen Lezithinstoffe nicht gesichert ist.

Bestimmung der Lezithane.

Ad S. 572. Jones und Austrian 4) haben Untersuchungen über das Vorkommen der Enzyme des Nukleinstoffwechsels in verschiedenen Organen von Schwein, Hund und Kaninchen ausgeführt. Von besonderem Interesse ist das Vorkommen dieser Enzyme in der Leber. Bei den genannten Tieren und beim Rinde gestalten sich die Verhältnisse in folgender Weise: Die Rindsleber enthält Guanase, Adenase und Xanthinoxydase und kann also Harnsäure sowohl aus Guanin wie aus Adenin bilden. In der Schweineleber fehlt die Guanase. Enzyme des während Adenase und Xanthinoxydase vorhanden sind. Bei diesem Tiere kann die Leber also aus Adenin, nicht aber aus Guanin Harnsäure erzeugen. Die Kaninchenleber enthält keine Adenase und bildet dementsprechend Harnsäure nur aus Guanin, während die Hundeleber dagegen, welche zwar Guanase aber weder Adenase noch Xanthinoxydase enthält, weder aus Guanin noch aus Adenin

Stoff-Wechsels

Harnsäure bilden kann.

<sup>1)</sup> HOFMEISTERS Beiträge S.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

<sup>3)</sup> Journ. of Biolog. Chemistry I.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 48.

## Sach-Register.

Abietinsäure 337. Abiurete Produkte 55, 395, 417, 418. Abrussamen 25. Absorptionsverhältnis 217, der Blutfarbstoffe 218. Acholie, pigmentăre 330. Achillessehne; Zusammensetzung 430. Achromatin 149. Achroodextrin 128. ADAMKIEWICZ-HOPKINS Eiweissreaktion 43, 44, 102. Adenase 16, 272, 274, 571, 780. Adenin 157, 162, 272, 572, 578; Eigenschaften 162. Aderlässe; Wirkung auf Blut 248, 298, 697. Adhasion; Bedeutung für die Blutgerinnung Adipocite 443. Adrenalin 278, 279; Beziehung zur Glykosurie 300. Adrenalinähnliche Stoffe 279. Aegagropilae 412. Apfelsäure; Verhalten im Tierkörper 545. Aerotonometrie 708. Äthal 138. Ather; Wirkung auf Blut 193, 196, auf Eiweiss 41, auf Magensaftabsonderung 352, auf Muskeln 467. Ätherschwefelsäuren; in der Galle 311, 326, 328; im Harne 588-595, 621, 632, 636; im Schweisse 693; Synthese in der Leber 280. Äthylalkohol; Entstehung durch Gärung 10, 11, 21, 303, 397, 462; im Darme 400; Übergang in die Milch 540; Verhalten im Tierkörper 631, 754; Wirkung auf Eiweiss 41, 42, auf Magensaftabsonderung 351, 352, 365, 370, auf Pankreassaftabsonderung 386, auf Muskeln 467, auf den Stoffwechsel 754, auf die Verdauung 370. Äthylbenzol; Verhalten im Tierkörper 632. Äthylenglykol; Beziehung zur Glykogenbildung 291.

Aal; Fleisch 471.

Aalserum 171, 234.

Milchsäuren. Äthylmerkaptan; Verhalten im Tierkörper 630. Äthylschwefelsäure; Verhalten im Tierkörper 630 Äthylsulfid; Entstehung aus Eiweiss 29, 31, 34; Verhalten im Tierkörper 630. Agglutination 195 Agglutinine 26, 195. Akrit 114. Akrolein 133. Akroleinprobe 133, 136. Akrosen 114. Aktiniochrom 689. Akzeptor 6. Alanin 30, 34, 54, 84, 306, 463. Alanylalanin 396. Alanylglyzin 36, 396. Alanylleuzin 396. Albumin 37, 46; Nachweis im Harne 639, 642, quant. Bestimmung 644; s. im übrigen die Eiweissstoffe. Albuminate 37; Eigenschaften 48, 49; eisenhaltige Albuminate in der Milz 273. Albumine 37; allgemeines Verhalten 40, 46, 60; s. im übrigen die verschiedenen Albumine. Albuminoide 37, 73-83, 431, 434, 493. Albuminose; im Sperma 499. Albuminurie 639, alimentare 414. Albumoide; s. Albuminoide. Albumosen 37; aligemeines Verhalten 50-61; im Blute 183, 247, 415; Entstehung bei der Eiweissfäulnis 50, 401, 415, 416; Beziehung zu der Blutgerinnung 171, 225, 233, 234; Nährwert 745, 746; Resorption 414-417: Unwandlung in Eiweiss 416: Vorkommen im Harne 642. Aldehydase der Leber 18. Aldebyde 105; Verbalten im Tierkörper 630, 635. Aldosen 105. Aleuronkristalle 504. Alexine 186. Alkaleszenzbestimmung im Blute 191.

Alkalialbuminat 37, 48, 49; Resorption 413.

Athylidenmilchsäure 461; s. im übrigen die

Alkalialbumose 50.

Alkalien; Beziehung zum Gaswechsel 223, 224; diffusible und nicht diffusible 223, 224; Verteilung auf Blutkörperchen und Plasma 223, 237, 239; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.

Alkalikarbonate; physiol. Bedeutung für den Gaswechsel 697-701; Einwirkung auf Magensaftabsonderung 351, auf Pankreassaftabsonderung 384; s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.

Alkaliphosphate; im Harne 617-620, 719; Vorkommen s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.

Alkalische Erden; Ausscheidung durch den Darm 618, 624; im Harne 618, 619, 624; in den Knochen 437; unzureichende Zufuhr 439, 440, 736, 737.

Alkalische Harngärung 676.

Alkaliurate 543, 575; in Konkrementen 680, in Sedimenten 543, 575, 676, 677.

Alkaloide; Einwirkung auf Muskeln 467; Übergang in den Harn 638; Zurückhaltung von der Leber 280.

Alkapton und Alkaptonurie 591, 597-599.

Alkohol; s. Äthylalkohol. Alkoholase 21.

Alkoholgärung; a. Äthylalkohol.

Alkylsulfide bei Stinktieren 691.

Allantoin 568, 574, 583, 584; in Transsudaten 260, 513; Entstehung aus Harnsäure 568, 574.

Alloxan 568.

Alloxurbasen 156, 578.

Alloxyproteinsäure 610, 612.

ALMÉN-BÖTTGER-NYLANDERsche Zuckerprobe 116, 654,

Alter; Einfluss auf den Stoffwechsel 755-757. Ambra 412.

Ambrain 412.

Ameisensäure; im Mageninhalte 377; Übergang in den Harn 607, 628.

Amidstickstoff 27, 28.

Aminobenzoesäuren; Verhalten im Tierkörper 635.

Aminoglutarsäure, s. Glutaminsäure.

Aminophenylessigsäure; Verhalten im Organismus 633.

Aminophenylpropionsäure 31, 585; Verhalten im Tierkörper 585, 632.

Aminosäuren 83-103; Beziehung zur Harnsäurebildung 572, zur Harnstoffbildung 551 bis 554, 629, zum Kohlehydratstoffwechsel 306; Desamidierung 306, 463, 551, 571; Entstehung aus Proteinsubstanzen 31, 34, 54, 380, 395, 401, 417; Übergang in den Harn 613, 675; Verkettungen 35.

Aminothiomilchsäure, s. Zystein.

Aminovaleriansäure 84.

Aminozerebrinsäurechlorid 487.

Aminozerebrinsäureglukosid 487.

Aminozimtsäure; Verhalten im Tierkörper 632, 633.

Aminozucker 107; s. im übrigen Glukosamin.

Ammoniak; Entstehung bei der Autolyse 381; aus Proteinsubstanzen 27, 30, 381, 395, 401, 545; Vorkommen im Blute 240, 552, im Harne 545, 550, 622.

Ammoniakausscheidung; nach Eingabe von Mineralsäuren 545, 622, 623; in Krankheiten 550; nach Leberexstirpation oder Leberverödung 555.

Ammoniakbestimmung im Harne 623.

Ammoniaksalze; Beziehung zur Glykogenbildung 291, zur Harnsäurebildung 572, zur Harnstoff bildung 552.

Ammoniummagnesiumphosphat; in Darmkonkrementen 411; in Harnkonkrementen 681; in Harnsedimenten 679.

Ammoniumsulfat; Trennungsmittel für Albumosen 39, 51, 60, für Kohlehydrate 129,

Ammoniumurat; in Harnkonkrementen 680; in Sedimenten 676, 677.

Amniosflüssigkeit 513.

Amphikreatin 458.

Amphopepton 52, 58.

Amvgdalin 17.

Amylase 126.

Amylazeen; Verdauung 367, 389.

Amylodextrin 128.

Amyloid 37, 70, 432; Vegetabilisches 130.

Amyloiddegeneration; Galle dabei 330; Chondroitinschwefelsäure in der Leber 432.

Amylolytische Enzyme 16, 779; s. im übrigen die Gewebe und Sekrete.

Amylopektin 126.

Anaërober Stoffwechsel 22, 462.

Anilin; Verhalten im Organismus 632.

Anisotrope Substanz 449.

Antedonin 689.

Antialbumat 360.

Antialbumid 57, 360. Antialbumosen 52.

Antienzyme 22; s. im übrigen die verschiedenen Enzyme.

Antimon; Übergang in die Milch 541; Wirkung auf Stickstoffausscheidung 549.

Antipepton 52, 55, 58.

Antipyrin; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Einwirkung auf Harn 637, 638. Antitoxin 26.

Antoxyproteinsäure 610, 611.

Anurie, bei Cholera 693.

Aortaelastin 75, 76.

Apatit; in Knochenerde 437.

Arabinose 106, 112; Beziehung zur Glykogenbildung 291.

Arabinosimin 107.

Arabit 106.

Arachinsäure 131, 519.

Arachnoidealflüssigkeit 258.

Arbazin 62.

Arbeit; Einwirkung auf Chlorausscheidung 615, Schwefelausscheidung 473, Stickstoffausscheidung 472, auf das Nahrungsbedürfnis 768, 769, auf den Stoffwechsel 469 bis 475, 758-760.

Bacterium ureae 676.

Belegzellen 350, 364.

Bantingkur 770.

Bakterieneiweisskörper 29.

Barscheier 66, 505, 510, 511.

Bauchspeichel, s. Pankreassaft.

Bebrütung des Eies 511, 512.

BENCE-JONESscher Eiweisskörper 644.

Benzaldehyd; Oxydation 5, 6; substituierte Aldehyde, Verhalten im Tierkörper 635.

Arbeiter; Kostmass 763-769. Arbutin; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Verhalten im Tierkörper 591. Arginase 16, 22, 36, 272, 284, 551. Arginin 16, 59, 64, 96, 551. Argon; im Blute 696. ARNOLD, Azetessigsäurereaktion 672. Aromatische Verbindungen; Verhalten im Tierkörper 631-638. Arsen; im Tierkörper 187, 239, 684, 693; Wirkung auf die Stickstoffausscheidung 549. Arsenige Säure; Einwirkung auf Pepsinverdauung 359. Arsenwasserstoff; Vergiftung damit 332-334. Arterin 197. Asparagin 88; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Nährwert 746. Asparaginsäure 87; Beziehung zur Harnsäurebildung 572, zur Harnstoffbildung 551: Entstehung aus Eiweiss 34, 54, 88; Verhalten im Organismus 551, 572, 629. Assimilationsgrenze 420, 421. Aszitesflüssigkeiten 260, 262, 263. Atmidalbumin 53. Atmidalbumose 53. Atmidkeratin 74. Atmidkeratose 74. Atmung; anaërobe 22, 462; äussere 695, 702; innere 695, 702, 711; s. im übrigen den Gaswechsel unter verschiedenen Verhältnissen. Atropin; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 570, auf Speichelabsonderung 348. Auge 490-494. Ausgaben des Organismus 715-719; Verteilung auf die Exkretionswege 716. Ausnützung der Nahrungsmittel 418, 426, 532. Auswurf 713. Autodigestion s. Autolyse. Autointoxikation 25. Autolyse 22-24; Gerinnungshemmende Substanzen bei der 234; s. im übrigen die verschiedenen Organe und Gewebe. Autoxydation 3-8. Azetanilid; Verhalten im Tierkörper 632.

Benzoesaure; Entstehung aus Proteinsubstanzen 32, 33, 585; Übergang in den Schweiss 693; Verhalten im Tierkörper 2, 585, 634; Vorkommen im Harne 585; substituierte, Verhalten im Tierkörper 634. Benzol 32, 76; Verhalten im Tierkörper 631, 632. Benzoylzystin 93. Bernsteinsäure; bei der Fäulnis 31; bei Milchgärung 517; im Darme 400; in der Milz 273; in Transsudaten 260, 264; in der Thyreoidea 276; aus Phosphorfleischsäure 458; Übergang in den Harn 629, in den Schweiss 693. Bezoarsteine 412. BIALsches Reagenz 666. Bibergeil 690. Bienenwachs 139. Bieressigbakterien; Enzyme derselben 11. Bifurkaturluft 705. Biliansäure 316. Bilifulvin 320. Bilifuszin 320, 325. Bilihumin 320, 325. Biliphäin 320. Biliprasin 320, 325. Bilipurpurin 325. Bilirubin 320; Beziehung zu dem Blutfarbstoffe 210, 214, 320, 332, 333, zu dem Hämotoidin 216, 232; Fäulnis des 404; Vorkommen 320. Biliverdin 324; in Exkrementen 410. Bilizyanin 320, 323, 325. Bindegewebe 429-431. Biogen 4. Biologische Eiweissreaktion 186, 414. Azetessigsäure 671, 623; im Harne 623, 667. Biuret 35, 556. Biuretbase 35, 36; Spaltung 396. Azethämin 211. Biuretreaktion 43, 44, 51, 556. Azeton 33, 669; im Harne 667. Klasensteine 679-682. Azetonurie 668, 669. Azetophenon; Verhalten im Tierkörper 636. Blaues Stentorin 689. Blei; im Blute 239; in der Leber 287; Über-Azetylaminobenzoesäuren 635. Azetyldichitosamin 685. gang in die Milch 541. Blinddarm 428, 779. Azetylen; Verbindung mit Hämoglobin 207. Azetylparamidophenol 632. Blut 170-249; allgemeines Verhalten 170, Azetylsäurezahl 137. 222, 225; Analysen, physikalisch-chemische Azetylzahl 137. 191, 236, quantitative 235-241; arterielles Azidalbuminate 37, 48; Eigenschaften 48, 49; und venöses 197, 241, 696; defibriniertes 172; Erstickungsblut 197, 696; Menge im Entstehung bei der Pepsinverdauung 55, 360; Resorption 413. Körper 248, Nachweis, gerichtlich-chemischer Azidität; des Harnes 545, 546, des Magen-216; Verhalten beim Hungern 244; Zuinhaltes 374, der Muskeln 448, 468, 470. sammensetzung unter verschiedenen Verhält-Azidhämoglobin 205. nissen 241-247; Blut im Harne 647-649, im Mageninhalte 374.

Blutfarbstoffe 196-219; in der Galle 330; im Harne 647, 648; Bestimmung 217; Regeneration 216. Blutflecken 216. Blutgase 695-701. Blutgerinnung 170, 171, 177, 178, 225-235. Blutkörperchen; farblose 220, 221, 226; Anzahl 220, 247; Verhalten bei der Blutgerinnung 220, 226; rote 192-193, Anzahl 192, 244, 246; Beziehung zum Höhenklima 245; Übergang in den Harn 647, Permeabilität 195; Zusammensetzung 219, 220. Blutkuchen 172, 225. Blutplasma 172—183; Zusammensetzung 188, 239, 240. Blutplättchen 220, 221; Beziehung zur Blutgerinnung 227, 231, 233. Blutserum 172, 183—192; Zusammensetzung 188 - 192.Bluttransfusion 245, 248. Blutverteilung der Organe 249. Blutzylinder 647. BOAS Reaktion auf Salzsäure 375, auf Milchsăure 375. Bonellin 689. Borneol; Verhalten im Tierkörper 608, 637. BÖTTCHERsche Spermakristalle 497. BÖTTGER-ALMÉN-NYLANDER; Zuckerprobe116, Brenzkatechin 590; Vorkommen im Harne 590, in Transsudaten 260, 265. Brenzkatechinschweselsäure 590. Bromadenin 159. Bromide; Verhalten bei der Magensaftabeonderung 361. Bromoform; aus Eiweiss 33; Verhalten im Tierkörper 630. Bromhypoxanthin 159. Bromtoluol; Verhalten im Tierkörper 635. Bromverbindungen; Übergang in den Speichel 348. BRUNNEBSche Drüsen 377. Bürzeldrüse 691. Bufidin 691. Bufotalin 691. Bufotenin 691. Bufotin 691. Bursae mucosae; Inhalt 267. Butalanin 82, 382. Butterfett 519; Resorption 425. Buttermilch 530. Buttersäure; im Harne 607; im Mageninhalte 377; im Milchfett 519. Buttersäuregärung 5, 110, 517; im Darme 398, 404. Byssus 37, 82. Butylmerkaptan 691. Butyrinase; im Blute 185.

Carniferrin 459. Castoreum 690. Cerumen 690.

Chalazae 507. CHARCOTSche Kristelle 247, 497. Chenotaurocholsaure 316. Chinasaure; Verhalten im Tierkörper 586. Chinin; Übergang in Harn 638, in Schweiss 693; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 570, auf die Milz 275. Chitaminsaure 121. Chitarsaure 121. Chitin 81, 120, 685; bei der Trypeinverdauung 396. Chitosamin 120, 686, Chitosan 686. Chitose 121. Chloralhydrat; Verhalten im Tierkörper 608, 631; Wirkung auf Sekretion von Galle 310. Chloralsekretin 310. Chlorbenzol; Verhalten im Tierkörper 637. Chloride; Ausscheidung durch Harn 614-617, 693, durch Schweiss 693; Einwirkung auf den Eiweissumsatz 753; ungenügende Zufuhr 735; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe. Chlornatrium; Ausscheidung durch Harn 614, 615, durch Schweiss 693; Bedeutung, physiclogische 735; Bestimmung, quantitative 615 bis 617; Einfluss auf Harnstoffausscheidung 753, auf Magenaaftabsonderung 364, 735; Verhalten bei kalireicher Nahrung 735, bei unzureichender Zufuhr 364, 735; Wirkung auf Darmsastabsonderung 378, auf die Pepsinverdauung 359, 360, auf die Trypsinverdauung 394. Chlorochrome 282. Chloroform; Wirkung auf Chlorausscheidung 615, auf Eiweiss 41, auf Muskeln 467; Verhalten im Tierkörper 630. Chlorokruorin 219. Chlorometer 617. Chlorophan 492. Chlorophyll 2; Bez. zu dem Blutfarbstoffe 197, 214. Chlorphenylmerkaptursäure 637. Chlorose 246. Chlorrhodinsäure 269. Chlortoluol; Verhalten im Tierkörper 635. Chlorwasserstoffsäure; Absonderung im Magen 354, 364, 365, 374; antifermentative Wirkung 372; Einwirkung auf Gallenabsonderung 310, auf Pankressaftabsonderung 385, auf Pylorus 368; Material der 372. Cholagoga 309. Cholalsäuren 311, 316-319; s. im übrigen Cholsäure. Cholamin 316. Cholansäure 318. Choleinsäure 314, 315, 317. Choleprasin 320, 324, 325. Cholepyrrhin 320. Cholera; Blut 240; Schweiss 693; Ptomaine 25. Cholerabazillen; Verhalten zum Magensaft 372. Cholestanol 336. Cholestenon 336. | Cholesterilene 335.

Cholesteriline 335. Cholesterin 335; im Blute 184, 194, 219, in der Galle 311, 327, 328, 329, in Gallensteinen 335, im Gehirne 481, 488, 489, im Harne 674, 681; Bedeutung in den Zellen 141, 144; Verhalten zu Saponin 338. Cholesterinester im Blutserum 184. Cholesterinfette als Schutzmittel 690. Cholesterinpropionsäureester 337. Cholesterinsäure 316. Cholesterinsteine 335. Cholesterone 335. Choletelin 323, 324; Beziehung zum Urobilin Cholezyanin 322, 323. Cholin 25, 145, 148, 265, 326, 395, 483. Cholohamatin 325. Choloidinsaure 320. Cholsäure 316, 317, 336. Cholsaureazid 313, 316. Cholsaurehydrazid 313. Cholsaureurethan 316. Cholylsäure 317. Chondrigen 77, 431. Chondrin 81; im Eiter 269. Chondrinballen 434. Chondroalbumoid 434. Chondroitin 432. Chondroitinschwefelsäure 42, 65, 66, 69, 70, 432; in dem Harne 610, 646, in den Nieren 543. Chondroitsäure 432. Chondromukoid 69, 431, 434. Chondroproteide 65, 66, 69; im Harne 646. Chondrosin; aus Chondroitin - Schwefelsäure 432, aus Gallertschwämmen 69. Chordaspeichel 341. Chorioidea 494; Pigment darin 687. Chromatin 149. Chromhidrose 693. Chromogene; im Harne 600, in den Nebennieren 278. Chrysophansäure; Einwirkung auf Harn 638. Chylurie 674. Chylus 250-253. Chymosin 13, 16, 186, 362, 363, 521; Nachweis im Mageninhalte 374; Vorkommen im

Paukreas 387, 396.
Chymus 366; Untersuchung 374—377.
Ciliansäure 316.
Colla s. Leim.
Conchiolin 37, 81, 82.
Corpora lutea 216, 499.
Corpus callosum 489.
Corpus callosum 489.
Crusor 172.
Crusokreatinin 458.
Crusta inflammatoria s. phlogistica 225.

Damalursäure 614.
Damolsäure 614.
Darm; Fäulnisvorgänge 400—408, 585, 588, 589; Reaktion darin 400, 407, 408; Re-

sorption 407, 412-428; Verdauungsvorgänge 397-405 Darmfistel 378, 381, 400. Darmgase 403, 404. Darmkonkremente 411, 412. Darmnukleinsäure 152. Darmsaft 378-380. Darmschleimhautdrüsen 378. Dehydrochloridhämin 212. Dehydrocholan 312. Dehydrocholeinsäure 318. Dehydrocholesterin 336. Dehydrocholsäure 316. DENIGES; Reaktion auf Harnsäure 576. DENIGÈS-MÖRNERS Tyrosinprobe 91. Dentin 438, 441. Dermoidzysten 503. Dermoolein 690. Dermozerin 690. Desamidoalbuminsäure 50. Desaminoprotsäuren 32. DESCRMETSche Haut 69, 493. Deuteroalbumose 52, 61, 643. Deuteroelastose 76. Deuterogelatose 80. Deuterokaseosen 53. Dextrine 128; Entstehung aus Stärke 128, 345, 388; Ladung des Magens durch Dextrin 365!; Vorkommen im Mageninhalte 368, in Muskeln 461, im Pfortaderblute 242, 420. Dextrinähnliche Substanz im Harne 608. Dextrose s. Glukose. Diabetes mellitus 298-307, 653; Ammoniakausscheidung durch den Harn 623; Beziehung der Leber 302 und des Pankreas 302-304 zur Zuckerausscheidung; Blut im Diabetes 240, 298, Zuckergehalt desselben 298; Harn im Diabetes 544, 626, 653, 670; Kohlensäure im Blute 701; Oxybuttersäure im Blute 701, im Harne 623, 673. Diätkuren gegen Korpulenz 770, 771. Dialursaure; Beziehung zur Harnstoffbildung 573. Diamid; Vergiftung damit 583. Diamine 25, 97, 98; im Harne 614, 675, im Darminhalte 25, 675. Diaminopropionsäure-Dipeptid 36. Diaminosauren 34, 96-101. Diaminotrioxydodekansäure 31, 101. Diaminovaleriansaure 97. Diazetsäure s. Azetessigsäure. Diazoreaktion, EHRLICHS 611, 612. Dibenzoylornithin 97. Dickdarm, Exstirpation 427, 428. Dickdarmsekret 381. Diglyzyl-glyzin 36. Dileuzylglyzylglyzin 36. Dileuzylzystin 36. Dimethylaminobenzaldehyd 44, 637, 674. Dimethylaminobenzoësäuren 637. Dimethyltoluidin 637. Dioxybenzole 590, 591, 632. Dioxydiaminokorksäure 34, 100. Dioxynaphthalin 632.

Dipalmitoolein 132.

Dipeptide 36, 37; Verhalten zu Trypsin 396. Diphtherietoxine; Wirkung der Magensaft 372. Disaccharide 123; im Harne 421, 665, 666; Invertierung 123, 294, 361, 379, 419; Verhalten zur Glykogenbildung 294.

Dissoziationsgrad 191. Distesropalmitin 132.

Distearyllezithin 144.

Döglinsäure 135.

Donnésche Eiterprobe 650.

Dotter des Hühnereies 503-507.

Dotterplättchen 38, 504, 510.

Drehung, spezifische 109.

Dulzit 106; Beziehung zur Glykogenbildung 291.

Dünndarm 377, 381; Exstirpation 428.

Dysalbumose 52.

Dyslysine 319.

Dyspepton 360.

Eber; Sperma 498.

EBSTEINsche Diätkur 770, 771.

Echinochrom 219.

Echinokokkuszysten; Zystenwand 686; Inhalt

Edestan 62.

Edestin 34, 47, 62, 100; Resorption 413. EHRLICHsche Diazoreaktion 611, 612, Gallenfarbstoffprobe 653. Glukosaminprobe 121, Harnprobe 674.

Ei 503, Hühnerei 503-512; Ausnützung im Darme 418; Bebrütung 511-512.

Eialbumin s. Ovalbumin.

Eidotter 503.

Eierschalen 73, 324, 510.

Eierstöcke 499.

Eierweiss; s. Eiweiss des Hühnereies 507-509; Kalorienwert 723; Resorption 413, 414. Eigelb s Eidotter.

Eiglobulin 33, 507.

Eiklar 66, s. im übrigen Eiweiss des Hühner-

Eisen; im Blute 239; bei Neugeborenen 286, 536; Ausscheidung des Eisens 326, 333, 348, 624; Eisen und Blutbildung 244, 245, 504 und Gallenfarbstoff bereitung 333; Resorption des Eisens 244, 245, s. im übrigen die Gewebe und Flüssigkeiten.

Eisenhunger 737.

Eiter 267-270, blauer Eiter 270; Eiter im Harne 650.

Eiterserum 267.

Eiterzellen 268.

Eiweiss; Abscheidung aus Flüssigkeiten 45; approximative Bestimmung im Harne 645; zirkulierendes und Organeiweiss 741-744; Einwirkung auf Glykogenbildung 292, 295, 304-306; aktives 4, lebendiges und totes 4; Nachweis und quant, Bestimmung 44, 45, 639-645; Regeneration 416, 417, 418, Resorption 413-419; Übergang in den Harn 638; Verbrennungswärme 723—725; Verdaulichkeit in Magensaft 857, 369, in Pankreassaft 394; Zuckerbildung aus 304 - 306

Eiweiss des Hühnereies 507-510.

Eiweissähnliche Stoffe, Synthese derselben 35, 36, Wirkung auf Blutgerinnung 233.

Eiweissdrüsen 71, 340,

Eiweissfäulnis 31, 401-408, 585, 588.

Eiweissmästung 750, 751.

Eiweissstoffe; allgemeines darüber 27—38; Übersicht der verschiedenen Eiweisstoffe 37. 46-65; Eiweissstoffe bei Infektion 188, 189, s. im übrigen die verschiedenen Eiweisskörper der Säfte und Gewebe.

Eiweisshydrogele 40, 41.

Eiweisshydrosole 40, 41.

Eiweissumsatz; bei Arbeit und Ruhe 472-476, 758, beim Hungern 728, 729, in verschiedenen Altern 757, bei verschiedener Nahrung 739-744; prämortale Steigerung 729; nach Verfütterung von Thyreoideapräparaten 277. Elaidin 135.

Elaidinsäure 135.

Elainsaure 135, 430, 776.

Elastin 37, 75, 76, 100; Verhalten zu Mageusaft 361, zu Trypsin 396.

Elastinalbumosen 76.

Elephant; Knochen 437; Milch 530; Zähne 441.

Ellagsäure 412.

Emulsin 14, 609.

Emydin 510.

Enddarmsekret 381.

Endolymphe 495.

Endoenzyme 22. Energie; chemische der Nahrungsstoffe 723 bis 727.

Enkephalin 483, 485.

Enterokinase 380, 383, 384, 387.

Enzyme; allgemeines 9-23; zymogene 16; s, im übrigen die verschiedenen Enzyme in Geweben, Organen und Säften. Epidermis 73, 684.

Epiguanin 157, 578, 580, 778.

Epinephrin 278.

Episarkin 157, 578, 580.

Erbsen; Ausnützung im Darme 422.

Erdphosphate; Ausscheidung durch den Harn 618, 624, Löslichkeit in eiweissreichen Flüssigkeiten 440, Resorption 427, Vorkommen in Knochenerde 437-440, in Konkrementen 334, 411, 681, in Sedimenten 678, s. im übrigen die verschiedenen Erdphosphate.

Erepsin 153; Bedeutung für die Resorption 380, 392, 417.

Erukasaure 131; Resorption 424.

Erythrit; Beziehung zur Glykogenbildung 291. Erythrodextrin 128, 345.

Erythropsin s. Sehpurpur.

Erythrozyten 192-196, s. im übrigen rote Blutkörperchen,

Esclinnenmileh 530.

Essigsäure; im Darminhalte 400, im Mageninhalte 374, 377; Übergang in den Harn 607, 628.

Ester; Spaltungen 284, 390; Synthesen 390.

Euglobulin 179, 180.

Euxanthinsäure 122, 636.

Euxanthon 636.

Euxanthonglukuronsäure 609.

Exkremente 408, 411, 717; bei Gallenfistelhunden 407.

Exkretin 410.

Exkretolinsäure 410.

Exostosen 439.

Exsudate 257-265.

Extinktionskoeffizient 217, 218.

## Fäzes s. Exkremente.

Farbstoffe; des Auges 490-492, des Blutes 196-218, des Blutserums 186, 506, der Corp. lutea 216, 499, der Eierschalen 510, der Federn 689, der Fettzellen 442, der Galle 320-325 328, 332, des Harnes 600-607, der Hautbildungen 687-689, der Hummerschalen 510, 689, der Leber 282, der Muskeln 435, niederer Tiere 218, 219, 689; medikamentöse Farbstoffe im Harne 638, 653.

Fasern; elastische im Auswurf 713; retikulierte 429.

Faserstoff s. Fibrin.

Faserstoffgerinnung 175-178, 225-235.

Fäulnisvorgänge 25, 31, im Darme 401-408, 585, 588—595.

Federn 78; Farbstoffe derselben 689.

FEHLINGsche Lösung 116, 659.

Fellinsäure 319.

Ferratin 282.

Ferrine 282.

Fermente; allgemeines 9-23; anorganische 14, s. im übrigen die verschiedenen Enzyme. Fettbildung; aus Eiweiss 443-446, aus Kohle-

hydraten 446.

Fette; Abstammung im Tierkörper 443-446; allgemeine Eigenschaften, Nachweis und Vorkommen 131-138; Beziehung zur Arbeit 473, 475, zur Glykogenbildung 291, 292; Kalorienwert 723, 725; Nährwert 723 bis 727, 747, 748, 751; Ranzigwerden 133; Resorption 422—427; Verhalten zu Magensaft 364. zu Pankreassaft 389, 390; Verseifung 133, 390, 424; Wirkung auf Gallenabsonderung 309, auf Magensaftabsonderung 351 - 352, auf Pankreassaftabsonderung 385; Zuckerbildung aus 306, 307; Fette jodierte, Verhalten im Tierkörper 443, 539.

Fettbestimmung 137, 528. Fettdegeneration 444.

Fettinfiltration 283, 444.

Fettgewebe 442, 447, Verhalten zu Magensaft 361.

Fettsäuren; allgemeine Eigenschaften, Nach weis und Vorkommen 131-138, 442; Löslichkeit in Galle 423, 424; Resorption 423; Synthese 446, zu Neutralfett 422.

Fettschweiss 691.

Fettumsatz; bei Arbeit und Ruhe 473, beim Hungern 728, bei verschiedener Nahrung 740, 747, 770, 771.

Fibrin 37, 171, 174, 175, 183, 225, 228, 229; Vorkommen in Transsudaten 261: HENLES Fibrin 496.

Fibrinbildung s. Faserstoffgerinnung 175-178, 225-235.

Fibrinferment 16, 172, 176, 177, 228-234.

Fibringlobulin 174, 177, 183.

Fibrinkonkremente 412, 682.

Fibrinogen 37, 172-177, 183, 228, 229, 251, 438.

Fibrinolyse 174—175.

Fibrinoplastische Substanz s. Serumglobulin. Fibrinverdauung 357, 374, 392, 394.

Fibroin 37, 81, 82.

Fieber; Ausscheidung von Ammoniak 623, von Harnsäure 570, von Harnstoff 549, von Kalisalzen 622; Eiweissumsatz 549.

Fische; Eier 38, 142, 505, 510; Galle 311, 329; Knochen 439; Schuppen 81, 160, Schwimmblase 160, 709; Schpurpur 491; Sperma 63, 152, 498.

FISCHER-WEIDELsche Reaktion 160.

Fleisch; Ausnutzung im Darme 418; Kalorienwert 724-725; Verdaulichkeit 369; Zusammensetzung 445, 476-478, siehe im übrigen die Muskeln.

Fleischextrakt; Wirkung auf Magensaftabson-derung 365; Bestandteile 455, 456, 458.

Fleischmilchsäure 461; Beziehung zur Harnsäurebildung 572-573; Eigenschaften und Vorkommen 461—464; Entstehung aus Gly-kogen 462, 463, 468; in osteomalazischen Knochen 440; im Muskel bei der Arbeit 470, 471, 474 und bei der Starre 468, bei Sauerstoffmangel 462, 471; bei entleberten Tieren 461, 572; Übergang in den Harn 461-463, 572, 607.

Fleischsäure 458.

Fleischquotient 478.

Fleischumsatz; beim Hungern 728; bei verschiedener Nahrung 739-752.

Fliegenmaden, Fettbildung 444.

FLORENCEsche Spermareaktion 497.

Fluoridplasma 231.

Formaldehyd; Entstehung 1, 114, 776.

Wirkung auf Eiweiss 50; Verbindung mit Harnstoff 557; Beziehung zur Zuckerbildung 113-114.

Fortpflanzungsorgane 496-514.

Frauenmilch s. Menschenmilch.

Froscheier 510; Hülle derselben 66.

Fruchtzucker 106, 108, 118, 119, im Blute 184, im Harne 664, in Transsudaten 260.

Fruktose s. Fruchtzucker.

Fruktosemethylphenylosazon 119.

Fundusdrüsen 350, 364, 365.

Furfurakrylsäure 636.

Furfurakrylursäure 63β.

KOFERs Gallensäureprobe 313; Reagenz auf Harnstoff 556; Verhalten im Tierkörper 635, 636. Fussin 492. Gärung 10, 11, 21, 109, 111, 115; im Darme 398, 400, 404, im Harne 676, 677, im Mageninhalte 372, 374, s. im übrigen die verschiedenen Gärungen, Alkoholgärung etc. Gärungsmilchsäure; Eigenschaften, Vorkommen etc. 461, 463, im Magensafte 354; Entstehung beim Sauerwerden der Milch 461, 517; Nachweis im Mageninhalte 375, 376. Gärungssaccharimeter 664. Gärungssaccharomanometer 664. Gärungsprobe im Harne 656, 663. Gänsefett; Resorption 424. Galaktosamin 71, 121. Galaktosid 108. Galaktose 119, 522; aus Zerebrinen 485, 486; Beziehung zur Glykogenbildung 294; Über gang in Harn 665. Gallazetophenon; Verhalten im Tierkörper 636. Galle 308-334; Analysen derselben 327, 328; antiseptische Wirkung 406, 407; Enzyme darin 326; Einwirkung auf Eiweissverdauung 359, 394, 399, auf Gallenabsonderung 310, 427, auf Resorption des Fettes 398, 406, 423-426, auf Trypsinverdauung 394, 399; in Krankheiten 330; Übergang fremder Stoffe in die Galle 330; Vorkommen von Galle im Harne 427, 650, 651, im Mageninhalte 374, 399, in Mekonium 411; Zersetzung im Darme 404. Gallenbereitung; Chemismus 330-334. Gallenfarbstoffe 320-325; Abstammung und Entstehung 330-334, Reaktionen 322, 323, 651, 652; Übergang in den Harn 651. Gallenfisteln 308, 406; Einfluss auf Darmfäulnis 406, auf das Nahrungsbedürfnis 407. Gallenkonkremente 334, 335. Gallensaure Alkalien 311. Gallensäuren 312, 320, im Harn 427, 651; Nachweis 320, 651; Resorption 427; Ursprung 331, 332. Gallensäureprobe von PETTENKOFER 312. Gallenschleim 311, 330. Gallertgewebe 430. Gallertschwämme 69. Gallois' Inositprobe 460. Gallussäure; Verhalten im Tierkörper 596,

Gase; des Blutes 695-701, des Darminhaltes

403, 404, der Galle 329, 701, 711, des

Harnes 625, 702, 711, des Hühnereies 510, 511, der Lymphe 251, 701, des Magenin-

haltes 372, 373, der Muskeln 466, 469,

Gaswechsel; in verschiedenen Altern 755, 756; durch die Haut 693; beim Hungern 729,

der Transsudate 259, 711.

636.

Galtose 108.

Furfurol; aus Pentosen 111; Bez. zu PETTEN-

730; bei verschiedenen Körperzuständen 447. 473, 720, 729, 732, 757, 758, 761; in den Muskeln 469, 473; Nüchternwert des Gaswechsels 732. Gefangene; Kostsätze derselben 769. Gehirn 480-490. Gelatine; Bez. zur Blutgerinnung 233; s. im übrigen Leim. Gelatosen 80; Bez. zur Blutgerinnung 171. Gentisinaldehyd 598. Gentisinsaure 598; Verhalten im Tierkörper 636. Gerbsäure; Verhalten im Tierkörper 636. GERHARDT, Azetessigsäurereaktion 671. Gerinnung, des Blutes s. Blutgerinnung, der Milch 363, 374, 397, 517, 521, 531, 532, des Muskelplasmas 449, 453, 454, 468. Geschlecht; Einfluss auf den Stoffwechsel 755. Gewebefibrinogene 143, 272. Gicht; Harnsäureausscheidung 570. Glaskörper 492. Glatte Muskeln 478. Globan 47. Globin 62, 99, 197, 208. Globuline 37; allgemeine Charaktere 46; im Hunger 188; im Harne 642; im Protoplasma 142, s. im übrigen die verschiedenen Globuline. Globulosen 52. Glukalbumose 56. Glukase s. Maltoglukase. Glukoheptose 106. Glukonsäure 106, 114, in Diabetes 301. Glukosamin 108, 120, 121; aus Chitin 120, 685, aus Proteinsubstanzen 33, 65, 68, 501, 507-509; in Diabetes 301; Bez. zur Glykogenbildung 294. Glukosaminsäure 108. Glukosan 115, Glukose 105, 106, 114, s. im übrigen Traubenzucker. Glukoside 14, 108, 110. Glukosoxim 106. Glukothionsäure 273, 285, 432, 515. Glukozyanhydrin 106. Glukuron 122. Glukuronsäure 121; Beziehung zur Glykogenbildung 291; bei Diabetes 301; gepaarte Glukuronsäuren 122, 608, 630, 636, 666, im Blute 184, in der Galle 311, 326, im Harne 608, 630, 636, 666. Glutaminsaure 88. (iluteine 78. Glutenkasein 100. Glutenproteine 100. Glutinase 392, 393. Glutine im Ei 512, s. im übrigen Leim. Glutinpeptone 58, 80. Glutokyrin 59. (ilutose 108. Glykalanin 82. Glykocholeinsäure 313. Glykocholsäure 311, 313; Vorkommen in Exkrementen 404, in verschiedenen Tier-

gallen 329; Resorption 427; Verhalten bei der Darmfäulnis 404. Glykogen 141, 287-308, 780; Abstammung 290—308; Beziehung zur Muskelarbeit 470, 474, zur Muskelstarre 468, zur Pepsinabsonderung 365; Vorkommen im Auswurf 713, in Leukozyten 221, in der Lunge 712, der Lymphe 251, im Protoplasma 141, 148, 221, 268. Glykokoll 83; Synthesen mit Glykokoll 2, 585, 586, 634; Verhalten zur Harnsäurebildung 568, 572, zur Harnstoffbildung 551, 552, 629. Glykolaldehyd 776. Glykolyse 185, 303, 304, 397. Glykolytisches Enzym 21, 185, 303, 304. Glykonukleoproteide 72. Glykoproteide 37, 65-71, 142, 429, 431, 501, 507; Beziehung zur Glykogenbildung 292, 294, 295. Glykosurie 298-307, alimentare 299, 420. Glykosursäure 597. Glyoxylsaure, als Reagenz 43. Glyzerin; Beziehung zur Glykogenbildung 291, zur Zuckerbildung 306. Glyzerinsäure 629. Glyzerosen 114. Glyzin s. Glykokoll. Glyzylalanin 36, 396. Glyzylglyzin 36, 396, 629. Glyzyl-l-leuzin 776. Glyxyl-l-tyrosin 776. GMBLINsche Gallenfarbstoffreaktion 322, im Harne 651. Goldzahl der Eiweissstoffe 41. Gorgonin 82. GRAAFscher Follikel 499. Guajakblutprobe 647. Guajakonsäureozonid 648. Guanase 16, 272, 274, 571, 572, 780. Guanidin 33, 34, 502, 551. Guanin 158, 160; im Harne 578. Guano 160, 569. Guanogallensäure 314. Guanovulit 511. Guanylsäure 152, 153, 155, 156, 382. Gulonsäurelakton 121. Gulose 113, 118. Gummi, tierisches 67; im Harne 608. Gummiarten 129. GÜNZBURG; Reagens auf freie Salzsaure 375. GUNNING-LIEBEN; Azetonreaktion 670.

Haarbailen 412.

Haare 73, 684, Farbstoffe 688.

Hämagglutination 195.

Hämataërometer 705.

Hämatin 197, 209; Beziehung zu Bilirubin 333, zu Urobilin 602; neutrales Hämatin 208.

Hämatinogen 215.

Hämatinometer 217.

653.

Harngifte 614. Harngries 679.

Harnindigo 591, 600.

Harnkonkremente 679-683.

Harnindikan 591.

Hämatinsäureester 210. Hämatinsäureimid 220, 321. Hämatinsäuren 210, 325. Hämatoidin 216; Beziehung zu Bilirubin 216, 321, 332; Vorkommen im Auswurf 713, in Corp. lutea 499, in Exkrementen 410, in Sedimenten 679. Hämatokrit 236. Hämatoporphyrin 213; Beziehung zu Chlorophyll 197, 214, zu Bilirubin 214, 321, 333, zu Urobilin 214, 333, 602; Vorkommen im Harne 600, 648, 649; bei niederen Tieren Hämatoskop 218. Hämaturie 647. Hämerythrin 219. Hämin 211, 648. Häminkristalle 211, 648. Hämochrom 197, 200. Hämochromogen 197, 208, 209; Vorkommen in Muskeln 455. Hämoglobin 37, 64, 197; Eigenschaften und Verhalten 202; Menge im Blute 197, 242 bis 247; quantitative Bestimmung 217, 218; Zusammensetzung 198, s. im übrigen Oxy-hämoglobin und die Verbindungen des hämoglobin und die Verbindu Hämoglobins mit anderen Gasen. Hämoglobinurie 647. Hämolyse 193, 338. Hämolysine 186, 194. Hämometer 218. Hämopyrrol 197, 214. Hämorrhodin 207. Hämoverdin 208. Hämozyanin 218. HARSERscher Koeffizient 626. Haifische; Galle 311, 326; Harnstoff bei ihnen 240, 326, 549. HAMMARSTEN; Beaktion auf Gallenfarbstoff 323, 652. Hammelfett; Fütterung damit 443; Resorption 424, 425. Haptogenmembran 518. Harn 542—683; Absonderung 625; Azidität 544-546; Bestandteile, anorganische 614 bis 625, giftige 614, organische, pathologische 638—676, physiologische 548 bis 614, zufällige 627—638; Enzyme 613; Farbe 544, 600, 626, 638, 647—653; feste Stoffe, Berechnung deren Menge 626, Gehalt an solchen 625; Gärung, alkalische 676, saure 676; Menge 625, 626; osmotischer Druck 547, physikalisch-chemische Analyse 547; physikalische Eigenschaften 543-548; Reaktion 544-547; spezifisches Gewicht 547, 626; Übergang fremder Stoffe 628-638; Zusammensetzung 627. Harnfarbstoffe 600-607, medikamentöse 638,

Harnpurine, endogene und exogene 578 bis 584, 587; Vorkommen 585, als Sediment 679. Harnsäure 157, 550, 568; Ausscheidung in Hirudin 230, 233, Krankheiten 569, 570, nach Nukleinfütte-Histidin 64, 99, 100, 108, 777. rung 570, 571; Beziehung zum Harnstoff Histidylhistidin 36. 568-574; Eigenschaften und Reaktionen Histone 28, 37, 62, 100, 195, 208, 228, 271; 574--576; Entstehung im Tierkörper 570 im Harne 646. bis 574; quantitative Bestimmung 577, 578; Histozym 587. Hoden 496. Höhenklima; Einwirkung auf das Blut 245. Synthesen der Harnsäure 568, 572, 573; Verhalten im Tierkörper 574; Vorkommen 569, im Schweisse 693, in Sedimenten HOFMANNSche Tyrosinprobe 90. 544, 575. Holothurien; Muzin 69. Harnsäuresteine 680. Holozym 232. Harnsedimente 544, 676-679. Homogentisinsaure 18, 90, 596, 597-599. Harnsteine s. Harnkonkremente. Homozerebrin 483, 485. Harnstoff 548; Ausscheidung beim Hungern HOPPEL-SEYLER; Kohlenoxydprobe 206; Xan-549, 643, bei Kindern 550, 665. in Krankthinprobe 160. Horn 73, 684. heiten 549, 550, 555; Eigenschaften und Reaktionen 555; Entstehung und Ursprung Hornsubstanz s. Keratin. 551-555, 629; quantitative Bestimmung Hühnerei 503-513, Bebrütung 511. 558-562; Synthesen 548, 552-554; Vor-Hühnerembryo; Entwickelung 511, 512. kommen im Blute 186, 240, 242, 552, in Hühnereiweiss 507. der Galle 326, 330, 549, in der Leber 549, Huminsubstanzen; im Harne 600. 552, in Muskeln 456, 549; in Transsu-Humor aqueus 265. daten 260. Hundemilch 530, 536. Harnstoffglukuronsäure 608, 610. Hunger; Einwirkung auf das Blut 244, 731, Harnzucker s. Traubenzucker. Harzsäuren; Übergang in den Harn 638, auf Gallenabsonderung 309, auf den Harn 405, 549, 585, 592, auf Indikanausscheidung 405, 592, auf Oxalsäureausscheidung 640. Hauptzellen 350, 364. 582, Pankreasabsonderung 383, Phenolaus-Hausenblase 77. scheidung 405, auf Stoffwechsel 722, 727 Haut 684-694; Ausscheidungen durch diebis 732. selbe 689, 691—694, 716. Hungerkuren 770, 771. Hautblasenflüssigkeit 265. Hungertod 727. Hauttalg 689, 690. HUPPERT, Gallenfarbstoffreaktion 323, im Hecht, Fleisch 477. Harne 651. Hefenukleinsäure 152, 156. Hyalin 69, der Echinokokkuszystensäcke 686. Hefezellen; Beziehung zur Gärung 10, 11. Hyaline Substanz von ROVIDA 143, 221, Heidelbeeren; Farbstoff, Übergang in den 268. Harn 638. Hyalogene 65, 69. Helicoproteid 71. Hvalomukoid 492. HELLERsche Eiweissprobe 42, im Harne 640. Hydramie 246. HELLER-TEICHMANNsche Blutprobe 648. Hydramnion 514. Hemielastin 76. Hydrazone 107. Hemiindigotin 594. Hydrobilirubin 321; Beziehung zu Urobilin Hemikollin 80. 603. Heminukleinsäure 154. Hydrochinon 591, 638. Hemipepton 52. Hydrochinonschwefelsäure 588, 591. Hemizellulosen 130. Hydrogenasen 19. Heptosen 105, 106. Hydrolytische Spaltungen; Allgemeines 9, 16, Hering, Sperma 63, 499. s. im übrigen die verschiedenen Spaltungen. Heteroalbumose 52, 56, 57. Hydronephroseflüssigkeit 543. Hydroparakumarsäure 596; bei der Darm-Heterolyse 24. Heterosyntonose 100. fäulnis 401. Heteroxanthin 157, im Harne 579. Hydroperoxyd; Zersetzung durch Katalasen 7, 20. Hexenmilch 535. Hexonbasen 63, 64, 96-100. Hydroxylamin; Vergiftung damit 583. Hexosen 113-120, s. im übrigen die ver-Hydrozeleflüssigkeiten 260, 264. schiedenen Hexosen. Hydrozephalusflüssigkeit 264. Hydrozimtsäure; Verhalten im Tierkörper 585. Hippokoprosterin 338. Hippomelanin 687. Hyoglykocholsäure 314. Hippursäure 584; Bestimmung 587; Eigen-Hyperglykämie 299, 300. schaften und Reaktionen 586; Entstehung Hyperisotonische Lösungen 193. im Tierkörper 2, 585, 634; Spaltungen 4, Hypisotonische Lösungen 193.

Hypnotica; Beziehung zur Glykogenbildung 291. Hypogäasäure 138. Hyposulfite im Harn 611. Hypoxanthin 158; Eigenschaften 161, 162; Übergang in den Harn 578.

Ichthidin 505, 510. Ichthia 510. Ichthulin 71, 505, 510. Ichthylepidin 81. Ignotin 458. Ikterus 308, 334; Harn dabei 651. Immunität 26, 186. Indigblau 402, 591, 593, 594; im Schweisse 693, in Sedimenten 679. Indikan; Harnindikan 591-594. Indikanausscheidung; beim Hungern 405, 592, in Krankheiten 592, 593. Iudikanproben 593. Indol; Eigenschaften 402; Entstehung aus Eiweiss 31, 34, 102, bei der Fäulnis 401. 402, 588, 591, aus Melanin 688; im Blute 186. Indolaminopropionsäure 31, 102. Indolessigsaure 596.

Indophenolreaktion 18.

Indoxyl s. Indol.

Indoxylglukuronsäure 591, 594,

Indoxylrot 593.

Indoxylschwefelsäure 591, 594.

Inosinsäure 155, 456.

Inosit; Eigenschaften und Vorkommen 459, 460; im Harne 667; Verhalten zur Glykogenbildung 291.

Integrativfaktor 574.

Intrazelluläre Enzyme 22, s. im übrigen die verschiedenen Organe.

Inulin 127; Bez. zur Glykogenbildung 290, zur Pepsinabsonderung 365.

Inversion 123, 361, 379, 419. Invertasen 16, 185, 361, 379, 419.

Invertzucker 123.

Ionenwirkungen 15, 39, 168, 169, 360, 393, 465.

Isobiliansäure 316.

Isocholansäure 318.

Isocholesterin 336, 338, 690, 691.

Isodynamie 725.

Isoglukosamin 108.

Isokreatinin 456.

Isolaktose 17.

Isoleuzin 87.

Isomaltose 125, 184, 346, 388; im Harne

Isosaccharin; Beziehung zur Glykogenbildung 291.

Isoserin 96.

Isotonie 193.

Isotrope Substanz 449.

Isozystein 93.

JAFFÉ; Indikanprobe 593; Kreatininreaktion 566.

Janthinin 689.

Japaner; Ernährung 763. Jekorin 273, 283; im Blute 184.

Jod 166; im Blute 187, 243, in Drüsen 272, 276, 277.

Jodcholsäureverbindung 317.

Jodfette 443, 539.

Jodgorgosäure 82.

Jodhämatin 213.

Jodhaltiges Eiweiss 31, 82, 276, 597.

Jodide und Magensaftabsonderung 364.

Jodoform; Verhalten im Tierkörper 630.

Jodoformproben im Harne 670.

Jodospongin 82.

Jodothyrin 276, 277.

Jodthyreoglobulin 276.

Jodverbindungen: Übergang in die Milch 541, in Schweiss 693, in Speichel 348. Jodzahl 137.

JOLLES; Gallenfarbstoffreaktion 652.

Kabeljau; Eier 505; Sperma 62.

Kadaverin 25, 98, 458; im Darme 255, 675; im Harne 614, 675.

Kaffee; Einwirkung auf Stoffwechsel 754.

Kaffein · s. Koffein.

Kaliumphosphat; im Eidotter 506, in Muskeln 465, 466, 478, im Sperma 497, in Zellen 166, 167, 168.

Kaliumverbindungen; Ausscheidung beim Fieber 622, beim Hungern 622, 730, durch Speichel 348; Verteilung auf Formelemente und Säfte 166, 167, 465.

Kalkmangel in der Nahrung 439, 440, 736. Kalksalze; Ausscheidung 618, 624; Bedeutung für die Gerinnung des Blutes 171, 177, 229, der Milch 521, 522, s. im übrigen die Kalziumsalze.

Kalorien der Nährstoffe 723-727, verschiedener Kostsätze 763-770.

Kalzium; Mangel daran in der Nahrung 439, 440, 736; Vorkommen, s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.

Kalziumkarbonat; im Harne 678, in Harnkonkrementen 681, in Harnsedimenten 678, in Knochen 437, 439, in Zahnstein 349, in Otholithen 495.

Kalziumoxalat; im Harne 582, in Harnsedimenten 678, in Harnsteinen 680, 681.

Kalziumphosphat; Beziehung zur Fibrinogengerinnung 229, zur Kaseingerinnung 521; Vorkommen in Darmsteinen 411, 412, im Harne 544, 618, 619, 624, in Harnsedi-menten 678, 679, in Harnsteinen 681.

Kalziumsulfat; in Harnsedimenten 678; Ionen-

wirkung 168. Kampfer; Verhalten im Tierkörper 609, 637. Kamphoglukuronsäure 122, 609, 637.

Kaprinsaure 131, 519, 531.

Kapronsäure 131, 519, 531.

Kaprylsäure 131, 519.

Karamel 115, 124. Karbaminoessigsäure 700. Karbaminsäure 563; im Blute 186, 553, im Harne 553, 554, 563; Giftwirkung 553. Karbaminsäureäthylester 563. Karbazol; Verhalten im Tierkörper 632. Karboglobulinsäure 700. Karbohämoglobine 207. Karbolharn 591. Karbolsäure; Wirkung auf Pepsinverdauung 359, s. im übrigen Phenol. Karminsäure 689. Karnin 158, 455, 457; im Harne 578. Karnitin 458. Karnomuskarin 458. Karnosin 456, 458. Karpfeneier 71. Karpfensperma 63, 505. Kartoffeln; Ausnutzung im Darme 422. Kaseansäure 31, 34, 101. Kaseid 521. Kasein 37. 48, 100; Abstammung 538; Frauenmilchkasein 531; Kuhmilchkasein 519; Resorption 413; Verhalten zu Lab 363, 521, zu Magensaft 48, 523, 532; Verbrennungswärme 723. Kaseinogen 522. Kaseinokyrin 59, 777. Kaseinsäure 31, 34, 101. Kaseosen 52, 523; Beziehung zur Blutgerinnung 171. Kastorin 691. Katalasen 7, 20, s. die Flüssigkeiten und Katalysatoren 7, 14, 15, 20, 201. Kathämoglobin 208. Katheterisierung der Lungen 707, 708. Katzenmilch 530. Kefir 525, 530; fäulnishemmende Wirkung 406. Kefirlaktase 525, 609. Kephalin 486, 489, 780. Kephalinsäure 487. Kephalopoden, Fleisch 77, 456, 479. Kerasin 483, 484, 485, 489. Keratin 37, 73-75; Verhalten zu Magensuft 361, zu Pankreassaft 396. Keratose 74. Ketone; Verhalten im Organismus 631, 636. Ketosen 105, 113, 119, Kieselsäure; im Bindegewebe 431, in Federn 684, in Haaren 684, im Harne 624, im Hühnerei 506, 510, 511. Kinasen 16, 176. 231. 233, 380, 383, 384. 387. Kinderharn 544, 550, 583. Kindspech s. Mekonium. KJELDAHLsche Stickstoff bestimmungsmethode 557. Klupein 63, 64, Kniegelenkknorpel 435. Knochen und Knochengewebe 435-441; beim Hungern 618. Knochenerde 436, 437.

Knochenmark 172, 438. Knochenleim s. Ossein. Knorpel 69, 431-435; Aschengehalt 435; Verhalten zu Magensaft 361, zu Pankressmaft 396. Knorpelleim 434. Koaguline 232. Koagulosen 57. Kobragift 233. Kochenille 689. Kochenillesäure 689. Kochsalz S. Chlornatrium. Koeffizient; Häserscher 626. respiratorischer 447, 473, 721, 730, urotoxischer 614. Koffein 158; Verhalten im Tierkörper 579; Wirkung auf Muskeln 467. Kohlehydrate 104-131; Bedeutung für Fettbildung 446, 752, für Glykogenbildung 290, 293. 294, für Muskelarbeit 460. 470, 474. 475; Einwirkung auf Eiweissumsatz 738. 747, 749, 751, auf Darmfäulnis 406, 407. 588: Resorption 419-422; unzureichende Zufuhr 738; s. im übrigen die verschiedenen Kohlehydrate. Kohlenoxydblutproben 206. Kohlenoxydhämochromogen 209. Kohlenoxydhämoglobin 205, 206, 218. Kohlenoxydmethämoglobin 207. Kohlenoxydvergiftung 205, 300, 462, 549: Wirkung auf Milchsäurebildung 462, suf Stickstoffausscheidung 549, auf Zuckerausscheidung 300, 462. Kohlensäure; Assimilation 1, 776; im Blute 696-700, 707-709, 711, bei Diabetes 701, bei Vergiftung mit Mineralsäuren 701; im Darme 401, 404, in der Lymphe 251, 701. im Magen 373, in Muskeln bei Arbeit und Ruhe 469, 473, bei der Starre 468, in Sekreten 701, 702, in Transsudaten 702; Einwirkung auf Magensaftabsonderung 353. Kohlensäureausscheidung; Abhängigkeit von der Aussentemperatur 761; bei Arbeit und Ruhe 469, 473, 758, 759; durch die Haut 693, 694; bei Bebrütung des Eies 511; Ausscheidung in verschiedenen Altern 755 bis 757. Kohlensäurehämoglobin 207, 698. Kohlensaurer Kalk s. Kalziumkarbonat. Kohlenstoff; Relation zu Stickstoff im Harne 626, 719; Kalorienwert 722. Kokzinsäure 689, Kollagen 37, 77-79, 396, 429, 434, 436. Kolloid 69, 276, 500. Kolloide 40, 41. Kolloidzysten 499. Kolostrum 529, 531. Kommabazillen; Verhalten zu Magensaft 372. Konkremente s. die verschiedenen Konkremente. Konzentration, molekuläre, s. die verschiedenen Flüssigkeiten. Kopaivabalsam; Einwirkung auf Harn 638. Koprosterin 336, 338, 409. Kornea 435, 494. Kornein 37, 81, 82.

Kornikristallin 82.

Korpulenz; Diätkuren 770, 771.

Kostmasse verschiedener Volksklassen 763, 764.

Krappfarbstoff; im Harne 638; Fütterung damit 439.

Krentin; Beziehung zur Harnstoffbildung 457, 551, zur Muskelarbeit 472; Eigenschaften und Vorkommen 456.

Kreatinin; Beziehung zur Muskelnrbeit 472, 474, 564; Eigenschaften und Verkommen 564

Kresol 31, 401, 588, 589.

Kresolschwefelsäure 589, 590.

Krinosin 487.

Kristalbumin 494.

Kristallfibrin 494.

Kristalline 493, 494.

Kristalllinse 493-494.

Kristalloide 40, 41.

Krotonsäure 673.

Krustaceorubin 689.

Kuhmilch 516—530; allgemeines Verhalten 516, 517; Analyse 526—528; fäulnishemmende Wirkung 406, 588, Gerinnung mit Lab 363, 374, 517, 531; Verhalten im Magen 532; Zusammensetzung 528, 529.

Magen 532; Zusammensetzung 528, 529. Kuminsäure; Verhalten im Tierkörper 633, 634.

Kumys 525, 530.

Kuorin 777, 778.

Kupfer; im Blute 187, 239, in der Galle 311, in Gallensteinen 335, in Hämozyanin 218, in Proteinsubstanzen 27, in Turazin 689.

Kyestein 679.

Kynurensaure 596, 599.

Kyrine 59, 777.

Kyroprotsäuren 32.

Kystome 499-503.

Lab 26, 57, s. im übrigen Chymosin.

Labdrüsen 350.

Labzellen 350.

Labzymogen 350, 362, 363.

Lachs; Fleisch 455, 477; Sperma 63, 155,

Lackfarbe; des Blutes 224.

Ladung; des Magens mit Pepsin 365; des Pankreas 386,

Lävuline 127.

Lavulinsaure 67, 113, 153, 525.

Lävulose; Beziehung zur Glykogenbildung 294; Resorption 410, 421; Verhalten beim Diabetiker 301; Vorkommen im Harne 664, in Transsudaten 260, 513; s. im übrigen Fruchtzueker.

Laiose 665.

Lakkase 18, 19,

Laktalbumin 37, 524, 527.

Laktase 525; im Durme 379, 419; im Pankreas 387.

Laktazidase 21.

Laktoglobulin 523.

Laktokaramel 525.

Laktolase 21.

Laktoprotein 524.

Laktose; s. Milchzueker,

Lamm; Darmsaft 378.

Lanolin 338, 691.

Lanopalmitinsäure 691,

Lanozerin 691.

Lanozerinsäure 691.

Laurinsaure 131, 138, 519.

Leber 280—287; Beziehung zur Blutgerinnung 172, 234, zur Harnsäurebildung 572, 573, 780, zur Harnstoffbildung 552, 553, 555; Blut der Leber 241, 297; Eiweissyorrat 287; Fett 283; Zuekergehalt 296, 297.

Leberatrophie; akute, gelbe 23, 284; Ansscheidung von Aminosäuren 284, 285, 674, von Ammoniak 555, von Harnstoff 555, von Milchsäure 461, 607, 608; Autolyse 23,

284.

Leberexstirpation; Ausscheidung von Ammoniak 555, 572, von Harnsture 572, 573, von Harnstoff 555, von Milehsäure 461, 572, 607; Einwirkung auf Gallenbereitung 331.

Leberzirrhose; Aszitesflüssigkeit dabei 263; Einwirkung auf Ammoniak- und Harnstoffausscheidung 555.

LEGAL; Azetonreaktion 670.

Leichenalkaloide 25.

Leichenwachs 443.

Leim 28, 77-80, 100, 582; Beziebung zur Glykogenbildung 291; Nährwert 745; Verhalten zur Blutgerinnung 233, zu Magensaft 361, zu Pankreassaft 392, 395.

Leimgebendes Gewebe; a, Kollagen.

Leimpeptone 58, 80.

Leimsäure 78.

Leinol: Fütterung damit 443, 530.

Leinblaure 131, 136.

LEOS Zueker 665.

Lepidoporphyrin 689.

Lepidotsäure 689,

Lethal 138.

Leukamie; Blut 158, 247; Harnsäureausscheidung 275, 569, 570; Purinbasen 158, 247, 579.

Leukomaine 25; im Harne 613, 614, im Muskel 458.

Leukonuklein 228, 270.

Leukozyten; Beziehung zur Resorption 416, zur Harnsäurebildung 571; in der Thymusdrüse 272; s. im übrigen die farblosen Blut-

Leuzin 85-87; Beziehung zu Harnsäurebildung 572, zur Harnstoffbildung 551, 552, 629; Übergang in den Harn 613, 674; Verhalten im Tierkörper 551, 552, 629.

Leuzinester 86.

Leuzinimid 87.

Leuzinsäuren 86.

Leuzylalanylglyzin 36.

Leuzyl-l-tyrosin 36.

Lezithalbumine 48, 350, 543.

Lezithane 489, 780.

504; in der Leber 283; im Gehirn 481, 489; in der Milch 519, 533; in Muskeln 465; Bedeutung für die Zellen 144, 194; Fäulnis 146, 177, 404. Lichenin 127. LIEBEN; Azetonreaktion 670. LIEBERKÜHNS Alkalialbuminat 48; Drüsen LIEBERMANNS Eiweisercaktion 43, 44. LIEBERMANN - BURCHARDS Cholesterinreaktion 337. Lienascn 274. Ligamentum Nuchae 75, 77. Lignin 129. Linoleäure 506. Linsenfasern 493. Linsenkapsel 69, 493. Lipanin; Resorption 425. Lipase 16; im Blute 185; im Darme 379, 380; in der Leber 284; im Magen 364, 779; in der Milch 524; im Pankreassaft 384, 389. LIPLIAWSKYS Azetessigsäurereaktion 672. Lipochrome 187, 506. Lipoide 193, 194. Lipurie 674. Lithium 166, 239. Lithiumlaktate 464. Lithiumurat 575. Lithobilinsäure 412, Lithofellinsäure 319, 412, Lithursäure 614. Löwenharn 568. Lotahiston 62. Lungen 703, 712, Lungenkatheter 707. Luteine 506; in Corp. lutea 216, 499; im Blutserum 187; im Eidotter 506; Beziehung zu Hämatoidin 216, 506. Lymphagoga 255. Lymphdrüsen 270. Lymphe 250-256. Lymphzellen 272; s. die farblosen Blutkörperchen. Lysalbinsäure 50. Lysatin und Lysatinin 98. Lysin 34, 64, 97, 98, 186. Lysine 26, 186, 194. Lysursäure 98. Lysyllysin 36. Magen; Bedeutung für die Verdauung 370; Beziehung zur Darmfäulnis 372, 407, 408; Selbstverdauung 373; Verdauung im Magen 366 - 373.Magendrüsen 350. Magenfistel 351, 353, Mageninhalt; s. Chymus. Magenlipase 364. Magensaft 350; Absonderung 350-353, 778;

Bestimmung des Säuregrades 374, 375, 377;

Lezithine 144, 777, 778; im Eidotter 503,

Magenschleimhaut 350. Magnesium; im Harne 624, 627; in Knochen 437, 441; in Muskeln 465, 476, 478; a. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Safte. Magnesiumphosphat; in Darmkonkrementen 411; im Harne 618, 624, 627; in Harn-konkrementen 680, 681, 683; in Harnsedimenten 677, 679; in Knochen 437, 441. Makrele; Fleisch 477; Sperma 62, 63. Maltase 17, 125, 346, 347, 389. Maltodextrin 128. Maltoglukase 22, 185, 346, 347. Maltose 123, 124; Entatehung aus Stärke 124, 127, 345, 388; Resorption 419, 420; Verhalten bei der Glykogenbildung 294; im Darme 398, 419, 420; Vorkommen im Harne Mandelsäure 633. Mannit 106; Beziehung zur Glykogenbildung 291. Mannonsäure 114. Mannose 108, 113, 114, 118. Margarin und Margarinsaure 134. Martamsäure 155. MASCHKE; Kreatininresktion 565. Maulheersteine 680. Mekonium 410. Melanine 154, 687-689; im Auge 492; im Harne 650, Melanogen 650. Melanoidine 28, 31, 154. Melanoidinsäure 687. Melanotische Geschwülste; Farbstoffe darin 687. Melissylalkohol 139. Membranine 69, 435, 493. Menschenmilch 531-535; Verhalten im Magen 532. Menstrualblut 187, 242. Menthol; Verhalten im Tierkörper 637. Merkaptan; aus Proteinstoffen 31, 34, 74, 401. Merkaptursäuren 637. Mezitylen; Verhalten im Tierkörper 633. Mesitylensäure 633, 634. Mesitylenursäure 634. Mesoporphyrin 214. Metakaseinreaktion 522. Metalbumin 500, 501. Metallsole 14. Metaphosphorsaure; Eiweissresgenz 42, 641, Metazym 232. Methämoglobin 203, 218; im Harne 647. Methal 138. Methan; Entstehung bei der Fäulnis 31, 401, 404. Methose 114. Methyläthylmaleinsäurcanhydrid 210. Methylenitan 113. Methylfurfurol 337. Methylglykokoll s. Sarkosin. Methylguanidin 457, 458, 565. Methylguanidinessigsäure s. Kreatin. Beziehung zur Darmfäulnis 372, 407, 408; Methylhydantoinsäure 629.

Wirkung 357-362, 363, 364, 367-372,

531; Zusammensetzung 354, 355.

Methylimidazol 108. Methylindol; s. Skatol. Methylmerkaptan; aus Eiweiss 31, 401, 404. Methylpyridin; Verhalten im Tierkörper 633, Methylpyridylammoniumbydroxyd 638. Methylthiophen 636. Methyluramin 457, 458, 565. Methylxanthin 157, 579. Micrococcus restituens 416. Micrococcus urese 676. Mikroorganismen; im Darmkanale 24, 372, 398, 400, 405, 408. Milch 515-541; Absonderung 538; Ausnützung im Darme 418, 426, 532, 533; blaue Milch 541; fäulnishemmende Wirkung 406, 588; Milch in Krankheiten 541; Übergang fremder Stoffe 540; Verhalten im Magen 368, 371, 532, s. im übrigen die verschiedenen Milchsorten. Milchdrüsen 515, 538. Milchfett 519, 531; Entstehung 539. Milchkügelchen; der Kuhmilch 517, 518, der Menschenmilch 531. Milchplasma 519. Milchsäuregärung 110, 116, 372, 374, 390, 400, 461, 517, 525; im Darme 398, 400, im Magen 372, 374, in der Milch 517, 525. Milchsäuren 461; im Darme 398, 400, im Harne 461, 572, 607, in Knochen 440, im Magen 354, 375; Beziehung zur Harnsäurebildung 572, 573, s. im übrigen Fleischmilchsäure und Gärungsmilchsäure. Milchsaft s. Chylus. Milchsaure Salze 463, 464. Milchzucker 126, 525; Beziehung zur Glykogenbildung 294; Eigenschaften 525; Gärung 517, 525, 530; Kalorienwert 724; quantitative Bestimmung 528; Resorption 419; Ubergang in den Harn 294, 421, 525, 665, Uraprung 540. MILLONS Reaktion 43, 44. Milz 273-276; Beziehung zur Blutbildung 275, zur Harnsäurebildung 275, 570, 573, zur Verdauung 386; Blut der Milz 242. Milznukleoproteid 273. Mineralsäuren; alkalientziehende Wirkung 545, 622; Wirkung auf Ammoniakausscheidung 545, 622. Mineralstoffe; Ausscheidung beim Hungern 618, 622, 730, unzureichende Zufuhr 734 bis 737, s. im übrigen die verschiedenen Flüssigkeiten, Gewebe und Säfte. Mischung der Stickstoffsubstanzen im Harne 549, 550, 569, 611. MÖRNER; Tyrosinprobe 91 (s. auch DENIGES). MOLISCH; Zuckerprobe 117, 659. Molken 517, 530. Molkeneiweiss 522. Monoaminosäuren 83-96; Verhalten im Tier-

körper 306, 463, 551, 572, 613, 629.

Monosaccharide 105—123. MOOREsche Zuckerprobe 115.

Morphin; Übergang in den Harn 608, 638, in die Milch 540. Mukoide 37, 66, 69; in Aszitesflüssigkeiten 263, in Bindesubstanzen 429-431, 436, im Glaskörper 492, im Hühnerei 507, 509, in Kornea 435, in Kystomen 500-502. Mukoproteosen 361, Mundschleim 342. Murexidprobe 576. Muscheln; Glykogen darin 288; Muskeln 478. Muskelarbeit; Chemische Prozesse im Muskel 468-475; Einwirkung auf Harn 545, 564, 568, 607, 615, auf den Stoffwechsel 472 bis 475, 758—760. Muskelfarbstoffe 455. Muskelfasern 448; Permeabilität 466. Muskelkraft; Ursprung 474, 475. Muskeln; glatte 478; quergestreifte 448-478; Blut derselben 242, 469; chemische Vorgänge bei Arbeit und Ruhe 468-475, 759, bei der Starre 467; Eiweissstoffe 449-455, 467, 472; Enzyme 455; Extraktivstoffe 455—465; Farbstoffe 455; Fett 464, 473, 475; Gase 466, 469; Kalorienwert 724, 725, 726; Mineralstoffe 465, 478; Wassergchalt 477; Zusammensetzung 476—478. Muskelplasma 449, 450, 453, 454; Gerinnung 450, 453, 454, 467, 479. Muskelserum 449. Muskelstarre 467. Muskelstroma 452. Muskelsyntonin 452. Muskelzucker 460. Muskulin 452, 453, 479. Muzin 37, 66-68; im Auswurf 713, im Harne 613, 645, in Speicheldrüsen 340, 341, in Zysten 502. Muzinähnliche Substanzen; in Galle 311, 330, im Harne 613, 645, in Nieren 543. Muzinogen 66, 341, 510. Muzinpeptone 67, 361. Myelin 482, 489. Myoalbumin 450, 452. Myogen 454. Myogenfibrin 454, 467. Myogenglobulin 450, 452. Myohämatin 455. Myoproteid 455. Myosin 37, 221, 450, 451, 454, 467; Resorption 413. Myosinferment 453, 454. Myosinfibrin 452, 454. Myosinogen 453. Myosinosen 52. Myristinsaure 131, 326, 519, 691. Myrizin 139. Myrizylalkohol 139. Mytolin 453. Myxödem 277. Nabelstrang; Muzin darin 66, 68, 430. Nackenband 75, 77, 430.

Nägel 73, 684.

Nager: Gallensäuren 319.

Nahrung: Einfluss auf die Absonderung von Darmsaft 378, Galle 309, Magensaft 352, Milch 537, Pankrenssaft 383, 384; auf Ausscheidung von Harnsaure 569, Harnstoff 549. Purinbasen 579; auf Beschaffenheit der Fäzes 408, 409, 418, 422, 717; auf den Stoffwechsel 762; verschiedene Nahrung 739 bis 752; unvollständige 733-739.

Nahrungsbedürfnis 762-770.

Nahrungsstoffe; notwendige 714; Verbren-nungswärme 723-727.

Naphthalin; Einwirkung auf Harn 638; Verhalten im Tierkörper 632.

Naphthalinsulfochlorid als Reagenz 675.

Naphthalinsulfoderivate der Aminosauren 92,

Naphthol; Reagenz auf Zucker 117, 659; Verhalten im Tierkörper 608, 638,

Naphtholglukurensäure 638.

Naphthylisozyanatverbiudungen der Aminosäuren 92.

Narkotika; Beziehung zur Glykogenbildung

Native Eiweisskörper 40.

Natriumalkoholat; als Verseifungsmittel 136.

Natriumphosphat; im Harne 617, 618, 676. Natriumsalizylat; als Cholagogum 310.

Natriumverbindungen; Ausscheidung durch den Harn 621, Verteilung auf Formelemente und Safte 166; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.

Nebennieren 331.

Neosin 458.

Neossin 69.

Neozym 232.

Nerven 480, 481, 489.

Neuridin 482, 487, 503. Neurin 145, 278, 487, 614.

Neurochitin 490.

Neurokerntin 74, 481, 489, 490.

Neutralfette; s. Fette.

Nieren 543; Beziehung zur Bildung des Harnstoffes 554, der Hippursäure 586.

Nikotin; Wirkung and Magengase 373.

Nitrate; im Harne 621. Nitrite; Verhalten im Tierkörper 630.

Nitrobenzaldehyd; Verhalten im Tierkörper 635.

Nitrobenzoësäure 635.

Nitrobenzol 634.

Nitrobenzylalkohol 637.

Nitrohippursaure 635.

Nitrophenol 634.

Nitrophenylpropiolsäure; Reagenz auf Zucker 659; Verhalten im Tierkörper 591, 594,

Nitrosoindolnitrat 403.

Nitrotoluol; Verhalten im Tierkörper 637. Nitrotoluolsulfoverbindungen der Aminosäuren 92.

Norisozuckersäure 121, 505.

Novain 458.

Nubecula 543, 613.

Nukleasen 153, 272, 392.

Nukleinbasen 156-164; im Blute 158, 186. im Harne 578.

Nukleine 72, 150; Beziehung zur Alloxur-basenausscheidung 579, zur Harusäurebildung 570, 571, zur Phosphorsäureausscheidung 617, 619; Verhalten zu Magensaft 72, 150, 151, 360, zu Pankreassaft 395.

Nukleinplättehen 222.

Nukleinsäuren 72, 150, 151-156, 195, 778;

im Harne 646.

Nukleolalbumine 37, 47, 142, 151; in der Galle 311, 330; in der Leber 281; im Harne 645; in Nieren 543, Protoplasma 142, Transsudation 259, 262; Verhalten bei der Pepsinverdauung 47, 151, 523, 532.

Nukleoglykoproteide 71, 72.

Nukleohiston 62, 221, 270; Beziehung zur Blutgerinnung 228, im Harne 646,

Nukleon 459, 479, in der Milch 524, 533. Nukleoproteide 37, 72, 73, 143, 149; im Blute 172, 178, in der Leber 282, im Magensafte 355, 356, in der Milchdrüse 515, in Muskeln 453, 479, in Nieren 543, im Pankreas 150, 382, im Protoplasma 143, in der Schilddrüse 276, in der Thymus 271, im Zellkerne 143, 149; Verhalten zur Pepsinverdauung 72, 150, zur Pankreasverdauung 395.

Nukleosin 165.

Nukleotin 154.

Nukleotinphosphorsäure 154.

Nutzeffekt, physiologischer 726,

NYLANDERS Reagenz, s. ALMEN-BÖTTGERSche Zuckerprobe.

ORERMAYERS Indikanprobe 593.

OBERMULLERS Cholesterinreaktion 338,

Oblitin 458.

Ölsäure 135.

OERTEL; Diatkur gegen Korpulenz 770, 771.

Osophagusfistel 351. Ohr; Flüssigkeiten 495. Olein 135.

Oleodistearin 132.

Oligamie 246.

Oligozythamie 246.

Oligurie 626.

Olivenol; Resorption 424; Wirkung auf Gallenabsonderung 309, 310.

Onuphin 69.

Oorodein 510.

Oozyan 510.

Opalisin 524, 532.

Opium; Übergang in die Milch 540.

Optogramme 492.

Organe: Gewichtsverlust beim Hungern 731.

Organeiweiss 741, 742.

Organische Säuren; Verhalten im Tierkörper 623, 628, 629.

Ornithin 97, 634.

Ornithursaure 97, 634.

Orthonitrophenylpropriolsaure s. Nitrophenylpropiolsäure.

Orotsäure 525. Orylsäure 524. Orzinprobe 111, 666. Osamine der Zuckerarten 107. Osaminsäure 107. Osazone 107. Osmose; Beziehung zur Lymphbildung 255, 256, zur Resorption 428. Osone 107. Ossein 77, 436. Osseoalbumoid 436. Osseomukoid 66, 436. Osteomalazie 440, 441, Osteosklerose 439. Otholithen 495. Ovalbumin 33, 508; Beziehung zur Glykogenbildung 290. Ovarialzysten 499-503. Ovoglobulin 507. Ovomukoid 69, 509. Ovomuzin 507. Ovovitellin 37, 504. Oxalatsteine 680, 681. Oxalsaure; im Harne 582, 678, 680; Verhalten im Tierkörper 582, 628. Oxalsaurer Kalk s. Kalziumoxalat. Oxalursäure 568, 581. Oxalursäureamid 32. Oxamid 30, 32. Oxaminsäure 32. Oxime der Zuckerarten 106. Oxonsäure 568. Oxyaminobernsteinsäure 96. Oxyaminokorksäure 96. Oxyaminosauren 30, 34. Oxyathylsulfonsaure; Verhalten im Tierkörper 630. Oxybenzoesäure; Verhalten im Tierkörper 634. Oxybenzole 632. Oxybuttersäure 667, 671, 673; im Blute 701; Nachweis und Bestimmung 673, 674; Übergang in den Harn 623, 667, 669, 671, 673. Oxychinolin 637. Oxychinolinkarbonsäure 599. Oxydasen 8, 17-19, 186; s. im übrigen die Gewebe und Säfte. Oxydationen 3-9, 18, 19, 628, 630, 632, 702; im Diabetes 301. Oxydationsfermente s. Oxydasen. Oxydiaminokorksäure 30, 34, 282. Oxyfettsäuren; im Tierfett 131. Oxygenasen 18. Oxyhamatin 209. Oxyhamozyanin 218. Oxyhamoglobin 199; Dissoziation 199, 200, 703, 704; Eigenschaften und Verhalten 199 bis 202; Menge im Blute 197, 238, 241 bis 246, in Muskeln 455; Übergang in den Harn 647; Verhalten zu Magensaft 361, zu Trypsin 396. Oxyhydroparakumarsäure 596.

Oxymandelsäure 596, 599.

Oxynaphthalin 632.

Oxyphenylaminopropionsaure s. Tyrosin. Oxyphenyläthylamin 31, 54. Oxyphenylessigsäure 89, 401, 596, 636. Oxyphenylpropionsäure 401, 596, 636. Oxyproteine 32. Oxyproteinsäure 611, 612. Oxyprotsulfonsäure 32 Oxypyrrolidinkarbonsaure 34, 102. Oxysäuren; Entstehung bei der Fäulnis 31, 401; Nachweis 596; Übergang in den Harn 402, 596, in Schweiss 692. Ozon im Organismus 3. Ozonüberträger 201. Palmitin 134. Palmitinsäure 134. Pancreatic Casein 397. Pankreas 381; Beziehung zur Glykolyse 185, 303, 397; Exstirpation, Wirkung auf Resorption 419, 422, 426, auf Zuckerausscheidung 302, 303; Ladung 386; Veränderungen während der Sekretion 382. Pankreasdiabetes 302, 303. Pankreasdiastase 388. Pankreaslab 396. Pankreasproteid 150, 382. Pankreassaft 383-388; Absonderung 383 bis 385; Enzyme 387; Wirkung auf Nährstoffe 388-395, auf Peptide 36, 396. Pankreassteine 397. Parabansäure 568. Parachymosin 362, 363. Paraglobulin; s. Serumglobulin. Paragiykocholsäure 314. Parahämoglobin 201. Parahiston 63. Parakasein 522. Parakresol; Entstehung bei der Fäulnis 401, Paralbumin 276, 501. Paramidophenol 632. Paramilchsäure; s. Fleischmilchsäure. Paramuzin 501. Paramyosinogen 452, 453. Paranuklein; s. Pseudonukleine. Paranukleinsäure 523. Paraoxyphenylessigsäure 89, 401, 596, 636. Paraoxyphenylpropionsaure 401, 596, 636. Paraoxypropiophenon; Verhalten im Tierkörper 636. Parapepton 360. Paraxanthin 157, 580; im Harne 578, 580. Parenteral eingeführtes Eiweiss 413. Parotis 340. Parotisspeichel 343.

Parovarialsysten 503. Pemphigus chronicus 265.

Pennazerin 691.

Pentakrinin 689.

Penicillium glaucum 85.

Pentamethylendiamin; s. Kadaverin.

Pentosane 110; Verdauung 428.

Pentosen 110; Beziehung zur Glykogenbildung 111, 291; im Blute 184, im Harn 111, 665; in Nukleinsäuren 152, 155, Nukleoproteiden 72, 110, 285, 515, Pankreas 110. PENZOLDT; Azetonreaktion 671. Pepsin 355-362; "Ladung" damit 365; Nachweis im Mageninhalte 374; quantitative Bestimmung 358; Vorkommen im Harne 427, Pepsinähnliche Enzyme 355. Pepsinchlorwasserstoffsäure 361, 362. Pepsindrüsen 350. Pepsin-Glutinpepton 58. Pepsinogen 365. Pepsinpeptone 52, 58. Pepsin probe 357. Pepsinverdauung 357-362; Produkte derselben 52, 54, 360. Peptide 36, 55, 395, 396, 417, 613; Verhalten zu Trypsin 36, 396. Peptochondrin 434. Peptonblut 234. Peptone 30, 31, 37, 50-61, 360; Assimilation 414-418; Resorption 415; Übergang in den Harn 415, 642. Peptonplasma 171. Peptonurie 642. Peptozym 234. Perikardialflüssigkeit 258, 261. Perilymphe 495. Peritonealflüssigkeit 258, 262. Perkaglobulin 511. Permeabilität; der Blutkörperchen 195, 196, der Gefässwand 258, der Muskeln 466. Peroxydasen 8, 17, 18; s. im übrigen die Flüssigkeiten und Gewebe. Peroxyprotsäure 32. Perspiratio insensibilis 716. Pettenkofersche Gallensäureprobe 135, 312, 651; Respirationsapparat 711. Pferdemilch 530. Pflanzen; Chemische Vorgänge 1, 2. Pflanzengummi 128, 129. Pflanzenschleim 128, 129. Pflaumen; Einfluss auf Hippursäureausscheidung 585. Pfortaderblut 241, 296, 297, 420. Pfründner; Kostsätze 769. Phakozymase 494. Phaseomannit 459. Phenazetursäure 587, 633, 634. Phenole; Ausscheidung durch den Harn 402, 588 591, 633, 636, 637; beim Hungern 405; Bestimmung im Harne 590; Entstehung bei Fäulnis 31, 401, 588; Verhalten im Tierkörper 401, 402, 588, 636, 637. Phenolglukuronsäure 589, 609, 637. Phenolschwefelsäure; im Harne 589-591, 636, im Schweisse 692. Phenylalanin 34, 91; Verhalten im Tierkörper 585, 632; bei Alkaptonurie 597, 598. Phenylaminoessigsäure; Verhalten im Tierkörper 633. Phenylaminopropionsaure; s. Phenylalanin.

Phenylbuttersaure 633. Phenylessigsaure; Entstehung bei Faulnis 81, 401; Verhalten im Tierkorper 587, 633, 634. Phenylglukosason 107, 117. Phenylhydrazinprobe 107, 117; im Harne 657. Phenylketopropionsaure 632, 633. Phenyllaktosazon 526. Phenylmilchsäure 598, 632, 633. Phenylpropionsaure; Entstehung bei Faulnis 31, 401, 585; Verhalten im Tierkörper 585, 633. Phenylvaleriansaure 633. Phlebin 197. Phlorhizindiabetes 298, 609. Phlorhizinvergiftung 283, 298, 609, 670. Phlorogluzin; als Reagenz 111, 375, 666. Phosphate; im Harne 544, 617-620, 639, 676-681; s. im übrigen die verschiedenen Phosphate. Phosphatide 146, 326, 329, 482, 489, 777, 778. Phosphatsteine 681. Phosphaturie 619. Phosphoglykoproteide 71, 510. Phosphorfleischsaure 456, 458; im Blute 186; im Gehirn 482; in der Milch 524, 533; im Harne 613; Beziehung zur Kohlensäure- und Milchsäurebildung 463, zur Muskelarbeit 459, 471, 475. Phosphorhaltige Verbindungen im Harne 613. Phosphorsäure; Ausscheidung durch den Harn 617-620, 624, 627; Entstehung bei Muskelarbeit 471; quantitative Bestimmung 619, 620. Phosphorvergiftung; Einwirkung auf Ammoniakausscheidung 555, auf Blut 173, 175, auf Harnstoffausscheidung 549, 555, Milch-säureausscheidung 461, 463, 607; Fett-degeneration als Folge davon 283, 444; Leber dabei 23, 283, 284, 285; Veränderungen des Harnes 285, 461, 549, 555, 612. Photomethämoglobin 205. Phrenin 487. Phrenosin 485, 486, 489. Phtalimidmalonester 101. Phtalsäure; aus Cholsäure 316; Verhalten im Tierkörper 632. Phylloerythrin 325. Phylloporphyrin 197, 214. Phyllozyanin 214. Phymatorhusin 687; im Harne 650. Physetölsäure 138. Phytosterine 336. a-Picolin; Verhalten im Tierkörper 635. Pikrinsaure; Reagenz auf Eiweiss 42, 645, auf Kreatinin 566, 567, auf Zucker 117, 566. Pilokarpin; Einwirkung auf Absonderung von Darmsaft 378, auf Kohlensäureausscheidung im Magen 373, auf Absonderung von Speichel 348; Wirkung auf Harnsaureausscheidung 570. Pilze; Glykogen darin 288; Tyrosinasen 18. PIRIAS Tyrosinprobe 90.

Plasma s. Blutplasma.

Pseudopepsin 355.

Plasmoschise 227. Plasmozym 232. Plastein 57, 363, 397. Plasteinogen 57. Plastin 149. Plazenta 513. Plethora polyzythaemica 245. Pleuraflüssigkeit 258, 261, 262. Pneumonisches Infiltrat; Lösung desselben 24, 269, 712. Poikilozytose 247. Polypeptide; s. Peptide. Polyperythrin 689. Polysaccharide 126. Polyurie 626. Polyzythämie 245, 248. Pourple Cruorin 202. Präglobulin 143, 228, 272. Präputialsekret 690. Präzipitine 186, 414. a-Prolin 34, 101. Prolylalanin 36. Prolylglyzin 776. Propepsin 365. Propertone 50. Propylbenzol; Verhalten im Tierkörper 632. Propylenglykol; Beziehung zur Glykogenbildung 291. Prosekretin 380, 385. Prostatakonkremente 499. Prostatasckret 497. Prostethische Gruppe 72. Protagou 148, 272, 481, 482-484. Protalbinsaure 50. Protalbumosen 52. Protamin 37, 59, 63, 64, 149, 498, 499. Proteide 37, 65, s im übrigen die verschiedenen Proteidgruppen. Protein; Beziehung zu den Albuminaten 50. Proteinochromogen 31, 102. Proteinstoffe 27—82; Klassifikation 37, s. im übrigen die verschiedenen Proteinstoffe. Proteinzystin 92. Proteosen 53. Prothrombine 176, 231, 232, 233. Protogelatose 80. Protogen 50. Protokatechusäure; Verhalten im Tierkörper 590. Protokyrine 59. Protone 64. Protoplasma 4, 141, 142; und Eiweisszerfall 549. Protosyntonose 100. Protsäure 456. Pseudochylöse Ergüsse 263, Pseudofruktose 108. Pseudoglobulin 179, 642. Pseudoglykogenbildner 294. Pseudohämoglobin 201. Pseudomuzin 69, 501; in Aszitesflüssigkeit 263, in Zysten 501, in der Gallenblase 330. Pseudonukleine 47, 151, 360; aus Kasein 523, 532, aus Vitellin 504.

Plasminsäure 156.

Pseudotagatose 108. Pseudoxanthin 458. Pseudozerebrin 486. Psittakofulvin 689. Psyllaalkohol 690. Psyllasäure 690. Ptomaine 25; im Harne 613, 675. Ptyalin 345; Verhalten zu Säuren 346, 367; Wirkung auf Stärke 345-347; Nachweis Pulmoweinsäure 712. Purin 157. Purinbasen 156, 578, s. auch Nukleinbasen. Purpur 689. Putreszin 25, 97; im Darme 25, 675; im Harne 614. 675. Pyin 262, 267. Pyinsäure 269. Pylorusdrüsen 350. Pylorussekret 365. Pyozyanin 270; im Schweisse 693. Pyogenin 268, 484. Pyosin 268, 484. Pyoxanthose 270. Pyridin; Verhalten im Tierkörper 386. Pyridinkarbonsäure 631, 635. Pyridinursäure 635. Pyromuzinornithursäure 635. Pyroschleimsäure 635. Pyrrolderivate 101-103, 197, 210, 688. Pyrrolidinkarbonsaure; s. α-Prolin. Pyrrolidonkarbonsäure 74. Quappe; Sperma 62.

Quecksilbersalze; Übergang in Milch 541, in Schweiss 693; Wirkung auf Ptyalin 347, auf Trypsin 394. Quelle der Muskelkraft 474, 475. Querscheibchen des Muskels 449. Querzit; Beziehung zur Glykogenbildung 291. Quotient; Harnkohlenstoff: Stickstoff 626, 719; Stickstoff: Zucker 305, 307; Respirationsquotient 307, 447, 473, 721, 730, 759.

Rachitis; Knochen 439, 441. Rahm 530. Reduktasen 19. Reduktionsprozesse 2, 5, 19; s. im übrigen die verschiedenen Kapitel. REICHERT-MEISSLS Zahl 137. Renntiermilch 530. Resazetophenon; Verhalten im Tierkörper 636. Rasorption 412—428; Einwirkung auf Fäulnisvorgänge im Darme 406, 407. Respiration; des Hühnereis 511, 512; der Pflanzen 2; s. im übrigen die Chemie der Atmung Kap. 17 und den Gaswechsel. Restatickatoff 183. Reten 336, 337. Revertose 17.

Retikulin 37, 81, 429. Retina 490. Reversion 124.

REYNOLD; Azetonreaktion 670.

Rhamnose; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Reagenz 337.

Rhodan; im Harne 610, 630; im Magensafte 355; im Speichel 342, 344.

Rhodizonshure 460. Rhodophan 492.

Rhodepsin 490.

Riechstoffe; im Harne 386.

Rippenknorpel 435.

Roggenbrot; Ausnutzung 418, 422, 726.

Rohfaser; Verdauung 428.

Rohrzucker 123, 124; Kalorienwert 723; Resorption 420.

ROCH; Reaktion auf Eiweiss 641.

ROSENBACH; Gallenfarbstoffprobe 651; Harnprobe 674.

ROSIN; Reaktion auf Lävulose 119, 664, ROVIDA; Hysline Substanz 143, 221, 268.

RUBNER; Zuekerprobe 117, 665. Rüböl; Fütterung damit 443.

Ruhe; Stoffwechsel 469-473, 758, 760.

Saccharose 124.

Säureamide; Verhalten im Tierkörper 629. Säuren; Organische, Verhalten im Tierkörper 623, 628, 629.

Saurestarre 407. Säurezahl 137.

Salizylase oder Aldehydase 18.

Salizylsaure; Einwirkung auf Pepsinverdauung 359, auf Trypsinverdauung 394; Verhalten im Tierkörper 634.

Salizylanureamylester 284.

Salizylsaures Natron; Wirkung auf Gallenabsonderung 310.

SALKOWSKI; Cholesterinreaktion 337.

Salmin 63, 64.

Salmonukleinsäure 154.

Salze; antagonistische Wirkung 378; Wirkung auf Stoffwechsel 753; s. im übrigen die verschiedenen Salze.

Salzplasma 171.

Salzsaure; s. Chlorwasserstoffsäure.

Samandarin 691. Samen 496-498.

Samenfäden 498.

Santonin; Einwirkung auf den Harn 638, 653. Sapokrinin 386.

Saponifikation 133, 389, 398, 423, 424.

Saponin 193, 338.

Sarkin; s. Hypoxanthin,

Sarkolemma 448. Sarkomelanin 687.

Sarkomelaninsäure 687.

Sarkosin 456; Verhalten im Tierkörper 629. Sanerstoff; Aktivierung 3-8; im Blute 696,

703-708; im Darme 403; in der Lymphe 251, 701; im Magen 373; Schwimmblase 709; Sekreten 701, 702; Transsudaten 702; Kalorienwert 722.

Sauerstoffaufnahme 199, 703, 704; bei Arbeit und Ruhe 469, 473; beim Hungern 729; durch die Haut 693.

Sauerstoffkapazität 710, 727.

Sauerstoffmangel; Wirkung auf Eiweisazerfall 462, 569, 610, auf Milehsäureausscheidung 462, 471, 607, auf Zuckerausscheidung 462.

Sauerstoffmenge, spezifische 710.

Sauerstoffüberträger 7, 648.

Sauerstoffzehrung im Blute 203, 697.

Schafmilch 530.

Schalenhaut der Hühneseier 74, 510.

SCHERER; Inositprobe 460.

SCHIFF; Reaktion and Cholesterin 338, suf Harnsäure 576, auf Harnstoff 556.

Schilddrüse 276, 277.

Schildkröte; Knochen 437.

Schildpatt 73, 690.

Schlaf; Stoffwechsel 760.

Schlangengift; Wirkung auf Blut 194, 225, 233.

Schleim und Schleimstoff; s. Muzin und die verschiedenen Organe.

Schleimdrüsen 66, 340, 350, 381.

Schleimgewebe 430.

Schleimsaure 120, 128, 525; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Verhalten beim Diabetiker 301. Schmalz; Resorption 425.

Schmelz 441.

Schmetterlinge; Farbstoffe 569, 689.

SCHREINERsche Base 497.

SCHÜTZ-BORISSOWsche Regel 390, 393.

Schwalbennester, essbare 69.

Schwefel; in Eiweissstoffen 29; s. im übrigen die verschiedenen Proteinstoffe; im Harne 473, 610, 611; Ausscheidung von Schwelel bei der Arbeit 473, bei Sauerstoffmangel 610; neutraler und saurer Schwefel im Harne 610; Verhalten im Organismus 610, 630.

Schwefelmethämoglobin 207.

Schwelelsäure; Ätherschwelelsäure und Sulfatschwefelsäure im Harne 588, 589, 610, 620, 621; Ausscheidung bei der Arbeit 473, durch den Harn 544, 620, 621, 627, durch den Schweiss 693; Bestimmung 621; Verhalten zur Stickstoffnusscheidung 473, 610, 620; Wirkung auf Pepsinverdauung 359,

Schwefelwasserstoff; bei der Darmfäulnis 401, 404; im Harne 611,

Schweinefett; Resorption 424.

Schweinelleisch 477.

Schweinemilch 530. Schweiss 691-693.

Schwimmblase der Fische; Gase 709; Guanin 160.

Sclerotica 494.

Seyllit 273.

Seymnol 311.

Seymnolschwefeleäure 311.

Sebazinsaure 135.

Sedimente s. Harnsedimente.

Sedimentum lateritium 544, 575, 606, 676. Seehundfett 139. Seeigel; Sperma 62. Sehnenmukoid 429. Sehnenmuzin 66. Sehnenscheidenflüssigkeit 266. Sehpurpur 490-492. Sehrot 490. Seidenleim 82. Seifen; im Blutserum 184, Chylus 251, 424, Eiter 268, Exkrementen 409, 427, Galle 311, 326, Milch 534; Bedeutung für die Emulgierung der Fette 390, 399, 424. Sekretenzyme 22. Sekretin 310, 378, 380, 385. Selbstverdauung; des Magens 373, s. auch Autolyse. SELIWANOFF; Reaktion auf Lävulose 119, 664. Semiglutin 80. Semikarbazid; Vergiftung damit 583. Senna; Einwirkung auf den Harn 638, 653. Sepsin 25. Serin 34, 95. Serizin 37, 82. Serolin 184. Seröse Flüssigkeiten 257, 266. Serosamuzin 259. Serum s. Blutserum. Serumalbumin 37, 181; Nachweis im Harn 639, 642; quantitative Bestimmung 183, 644; Resorption 413. Serumglobulin 37, 178; Nachweis im Harne 639, 642; quantitative Bestimmung 181, 644. Serumkasein s. Serumglobulin. Silber; im Blute 239. Sinistrin 71. Skatol 30, 34, 102, 401, 402; Entstehung bei der Fäulnis 30, 401, 588; Verhalten im Tierkörper 401, 588, 594, 632. Skatolaminoessigsäure 102. Skatolessigsäure 31, 102. Skatolfarbstoffe 595, 607. Skatolkarbonsäure 102, 596. Skatosin 103. Skatoxyl 401, 588, 632. Skatoxylglukuronsäure 595. Skatoxylschwefelsäure 588, 594; im Schweisse 692. Skeletine 81. Skelett; in verschiedenen Altern 439. Skombrin 59, 63, 64. Skombron 62. Smegma praeputii 690. SMITH; Gallenfarbstoffprobe 653. Solanin 193. Soldaten; Verpflegung 768, 769. Sorbinose 113, (Sorbose) 119. Sorbit 106. Spaltungsprozesse; allgemeines 1, 2, 9, s. die verschiedenen Enzyme. Spargeln; Riechstoffe im Harne 638. Speckhaut 225.

Speichel 341-349; Absonderung 348; Gase 342, 701; gemischter Speichel 344; phyriologische Bedeutung 349; Verhalten im Magen 349, 367; Wirkung 346, 349, 367; Zusammensetzung 348. Speicheldiastase s. Ptyalin. Speicheldrüsen 340. Speichelkonkremente und Speichelsteine 349. Spektrophotometrie 217, 218. Sperma 63, 496-499. Spermakristalle 497. Spermatin 499. Spermatozeleflüssigkeit 264. Spermatozoen 498. Spermin 497. Sphingosin 486, 780. Sphygmogenin 278. SPIEGLERS Reagenz 641. Spirographin 69. Spirogyra; Züchtungsversuche 114, 167. Spongin 37, 81, 82, 777. Sputummuzin; s. Schleimhautmuzin 67. Stäbchen der Retina; Farbstoffe 491. Stärke 126; hydrolytische Spaltung durch Diastase 128, 388, durch Pankreassaft 388, durch Speichel 345; Kalorienwert 724; Resorption 420, 422. Stärkegranulose 126. Stärkezellulose 126. Steapsin 389. Stearin 133; Resorption 424. Stearinsäure 134. Steinzystin 92. Stentorin, blaues 689. Sterkobilin 321, 410, 603. Sterkorin 338. Stethal 138. Stickoxydhämoglobin 207. Stickstoff. Freier: im Blute 696, im Darme 404, im Harne 625, im Magen 373, in Sekreten 701, in Transsudaten 701. Gebundener Stickstoff: in Proteinstoffen 28; Menge des Stickstoffes; in Darmausleerungen 716, 717, im Fleische 445, 478, im Harne 550; Bestimmung im Harne 557-561. Stickstoffausscheidung: bei Arbeit und Ruhe 472—474, 758, beim Hungern 728, 729, bei verschiedener Nahrung 738-751, durch den Darm 418, 716, 717, durch Harn 550, 610, 618, 620, 716-718, durch Hornge-bilde 717, durch Schweiss 693, 717; Heziehung zur Phosphorsäureausscheidung 618, zur Schwefelsäureausscheidung 620, 718, zur Verdauungsarbeit 622, 717, 762. Stickstoffdefizit 717 Stickstoffgleichgewicht 717; s. im übrigen Kap. 18. Stier; Spermatozoen 498. Stör; Sperma 63. Stoffwechsel; Abhängigkeit von der Aussentemperatur 760, 761, vom Alter 755-757, von Arbeit und Ruhe 468-475, 758-760, vom Geschlecht 755; beim Hungern 727 bis 732, bei verschiedener Nahrung 739-753;

im Schlafe und Wachen 760; Berechnung der Grösse des Stoffwechsels 719-722. STOKES; Reduktionsflüssigkeit 203. STOKVIS; Gallenfarbstoffprobe 652. Streptokokkus; Verhalten zu Magensast 372. Stroma; der Blutkörperchen 194, des Muskels 452. Stromafibrin 195. Strontiumsalze und Blutgerinnung 171. Struma 276. Strychnin und Zuckerausscheidung 300; Übergang in den Harn 638. Sturin 63, 100. Stutenmilch 530. Sublingualisdrüse 340; Speichel 342. Submaxillarisdrüse 340; Speichel 341, 342. Submaxillarismuzin 67, 68. Sulfhämoglobin 207. Sulfonalintoxikation; Harn dabei 213, 649. Sumpfgas; s. Methan. Suprarenin 278; s. auch Adrenalin. Sympathikusspeichel 341. Synalbumose 56. Synovia 266. Synoviamuzin 259, 266. Synovin 266. Synthesen 1, 2; von Ätherschwefelsäuren 280. 402, 588, 590, 593, 636, gepaarten Glukuronsäuren 122, 589, 593, 608, 609, 630, 637, Harnsäure 568, 573, Harnstoff 548, 552, 553, Hippursäure 2, 584, 634, Polypeptiden 35, 36, Zuckerarten 106, 114. Syntonin 49, 100, 453; Kalorienwert 725.

Talonsäure 120. Talose 108, 113, 120. Tartronsäure 573. Tataeiweiss 507. Taurin 94, 95, 311, 315, 332; Verhalten im Tierkörper 629. Taurocholsäure 311, 314, 329; in Mekonium 411; Zersetzung im Darme 404; Eiweissfällende Wirkung 42, 646. Taurocholeinsäure 315. Taurokarbaminsäure 629. Tee; Einwirkung auf Stoffwechsel 754. TEICHMANNsche Kristalle 211, 648. Tendomukoid 429. Tension: der Kohlensäure; im Blute 707 bis 709. Geweben 711, Lymphe 251; des Sauerstoffes im Blute 703-707. Terpenglukuronsäure 666. Terpentinöl; Einwirkung auf Gallenabsonderung 310, auf Harn 638; Verhalten im Tierkörper 608, 637. Tetraglyzylglyzin 36, 396, Tetraoxyaminokapronsäure 96. Tetrapeptide 36, 396. Tetronerythrin 219, 689. Tetrosen 105. Theobromin 158; Verhalten im Tierkörper 579. Theophyllin 158; Verhalten im Tierkörper 579.

Thioalkohole; Verhalten im Tierkörper 630. Thioglykolsäure -74; Verhalten im Tierkörper 630. Thiomilchsäure 29, 34, 94. Thiophen; Verhalten im Tierkörper 636. Thiophensaure 636. Thiophenursäure 636. Thiotolen 636. Thrombine 16, 176, 228-233. Thrombogen 231-233. Thrombokinase 231. Thrombosin 229. Thymin 152, 154, 165. Thyminsäure 154. Thymus 270. Thymusnukleinsäuren 152, 154, 155. Thyreoidea 276 -- 278. Thyreoglobulin 277, 278. Thyreoproteid 277. Thyreotoxalbumin 278. Tollens; Reaktion auf Pentosen 111, 112. Toluol; Verhalten im Tierkörper 585, 632. Tolursäure 634. Toluylendiaminvergiftung 334. Toluylsäure 634. Totenstarre des Muskels 467. Toxalbumine; Verhalten zu Magensaft 372. Toxine 25, 26, 186, 280. Trachealknorpel 431, 434. Transsudate 257-266. Traubenmolen 513. Traubensäure; Verhalten im Tierkörper 629. Traubenzucker 114-118; im Blut 184, 237, 242, 298-304, Glaskörper 493, Harn 298, 607, 653-664, Lymphe 251, Muskeln 461; Darstellung 118; Gärung 21, 115, 656; Nachweis 118, 654 -- 659; Reaktionen 115 bis 117; Resorption 420; quantitative Bestimmung im Harne 659-664. Trichlorathylglukuronsaure; s. Urochloral-Trichloressigsäure; als Reagenz 42, 45. Triglyzylglyzin 36, 396. Trikalziumkasein 520. Triolein 134. Triosen 105. Tripalmitin 135. Tripeptide 36, 396. Trippelphosphat; in Harnsedimenten 677, 679 in Harnsteinen 679, 681. Tristearin 133. Tritikonukleinsäure 152, 156. TROMMERsche Zuckerprobe 116, 654; Verhalten zu Harnsäure 576, zu Kreatinin 565. Tropenbewohner; Stoffwechsel 761. Trypsin 186, 390-396; Einwirkung auf Eiweiss 55, 392, 417, auf Peptide 36, 396; Bedeutung für die Resorption 417. Trypsinpeptone 52, 55, 58. Trypsinverdauung 393-396 Produkte 394, 395.Trypsinogen 383-387. Tryptophan 31, 102, 356.

Tubo-ovarialzysten 503.

Valeriansäure 30.

Tunizin 085.
Turakoverdin 689.
Turazin 689.
Tyrosinasen 18, 90, 688.
Tyrosinasen 18, 34, 54, 89—91; im Harne 674, in Sedimenten 679; Nachweis 91, 675; Verhalten bei der Fäulnis 401, 585, 588; Verhalten im Tierkörper 597, 598, 632, 669.
Tyrosinschwefelsäure 90.

Uffelmann: Reagenz auf Milchsäure 375. UMIKOFFS Reaktion 533, 534. Unterschweflige Säure; im Harne 611, 629. Urămie; Galle 330, Mageninhalt 374, Schweiss Uraminobenzoesäuren 635. Urate 543; in Sedimenten 575, 677. Urazil 152, 156, 164. Urease 16, 677. Ureide 30, 568, 583. Ureidoglukuronsäure 608, 610. Urein 563. Urethan 563. Urobilin 600, 602-606; Beziehung zu Bilirubin 320, 333, 404, 602, zu Choletelin 602, zu Hämatin 333, 602, zu Hämatoporphyrin 214, 602, zu Hydrobilirubin 333, 602. Urobilinikterus 603. Urobilinogen 600, 604. Urobilinoide 602. Urochloralsäure 122, 631. Urochrom 600, 601. Uroerythrin 600, 606. Uroferrinsäure 610, 612. Urofuscohämatin 650. Uroglauzin 600. Urohämatin 600. Urokaninsäure 614. Uroleuzinsäure 596, 599. Uromelanine 600. Urometer 547. Uronitrotoluolsäure 637. Urophaein 600. Uroprotsäure 612. Urorosein 595, 600, 650. Urorubin 600. Urorubrohämatin 650. Urospektrin 649. Urostealithe 681. Urotheobromin 580. Urotoxischer Koeffizient 614. Uroxonsaure 568. Uroxanthin 591. Urozyanin 600. Urrhodin 600. Ursocholeinsäure 319. Uterinmilch 513. Uteruskolloid 503.

Vegetarier; Ernährung 749, 766; Exkremente Verbrennungswärme der Nährstoffe 723-727. Verdaulichkeit der Nährstoffe 368, 369, 418, 422, 424, 426. Verdauung 340-428. Vernix caseosa 336, 690. Verseifung der Fette s. Saponifikation. Verseifungszahl 137. Vesikatorblasen 265. Vesikulase 497. Virtueller Zucker 184. VITALI; Eiter-Blutprobe 648. Vitellin 37; im Eidotter 504, im Protoplasma 142. Vittellolutein 506. Vitellorubin 506. Vitellosen 52.

Wachs 139; bei Pflanzen 690.

Wärme; Einwirkung auf den Stoffwechsel 761. Walrat 138. Walratöl 138. Wasser; Ausscheidung durch den Harn 625 bis 627, 716, durch die Haut 691, 716, beim Hungern 730; Bedeutung für den Tierkörper 733; Gehalt der Organe an Wasser 733; Mangel daran in der Nahrung 733. Wasserstoff; bei Fäulnis und Gärungsvorgängen 5, 401, 404. Wasserstoff hyperoxyd s. Hydroperoxyd. Wassertrinken; Einwirkung auf Ausscheidung von Chloriden 615, von Harnsäure 570, von Harnstoff 753; Wirkung auf Eiweissumsatz 753, auf Harnabsonderung 625. WEIDEL, Xanthinreaktion 160. Weinsäure; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Übergang in den Schweiss 693; Verhalten im Tierkörper 628. Weizenbrot; Resorption 418. WEYL; Kreatininreaktion 566. Wismut; Übergang in die Milch 541. Wollfett 338, 691. WORM-MÜLLER; Zuckerprobe 654. Wundsekret 266.

Manthin 157, 159; im Harne 578; in Harnkonkrementen 681, in Harnsedimenten 679; Nachweis und quantitative Bestimmung 160, 163, 164, 581. Xanthinoxydase 19, 274, 572, 780. Xanthinsteine 681. Xanthinstoffe s. Nukleinbasen. Xanthokreatinin 458, 472, 568. Xanthomelanin 33. Xanthophan 492. Xanthophyllgruppe 506. Xanthoproteinsäurereaktion 43. Xyliton 688. Xylol; Verhalten im Tierkörper 633. Xylose 113, 282; Beziehung zur Glykogenbildung 111, 291.

Zähne 441. Zahngewebe 441. Zahnstein 349. Zapfen der Retina; Farbstoffe 492. Zein 28, 98. Zelle, tierische 140-169. Zellfibrinogen 272. Zellglobuline 142, 194, Zellkern 149. Zellmembran 143, 144, 361. Zellulose 129; Gärung derselben 130, 398, 404, 779. Zement 441. Zerebrin 268, 481, 484, 485; im Eiter 268. Zerebrininphosphorsäure 487. Zerebrininsäure 487. Zerebron 481, 484, 486, Zerebroside 195, 482, 483, 484. Zerebrospinalflüssigkeit 264, 490. Zerolein 138. Zerotinsäure 139. Zetazeen; Knochen 439. Zetin 138. Zetylalkohol 138. Zimteäure; Verhalten im Tierkörper 585. Zink; in der Galle 326, der Leber 287; Übergang in die Milch 541. Zitronensäure; in der Milch 519, 533. Zoofulvin 689. Zoonerythrin 689. Zoorubin 689. Zucker; Beziehung zur Arbeit 470, 475; Entstehung aus Fett 307, 475, aus Eiweise 304

bis 306; Verhalten nach subkutaner Ein-

verleibung 294, zu Blutkörperchen 195; quantitative Bestimmung 659-664, s. im übrigen die verschiedenen Zuckerarten. Zuckerhildung; in der Leber 296-302, 307; nach Pankreasexstirpation 302-307. Zuckerharnruhr s. Diabetes. Zuckerlaktonsäure 121. Zuckerproben im Harne 654-658. Zuckersäure 106, 121; Beziehung zur Glykogenbildung 291; Verhalten beim Diabetiker 301. Zuckerstich 30. Zyanhämoglobin 205. Zvanhydrine der Zuckerarten 106. Zyanmethämoglobin 205. Zvanokristallin 510, 689. Zyanurin 600. Zvanursäure 556, 568. Zyanwasserstoffsäure; Einwirkung auf Pepsinverdauung 359, auf Trypsinverdauung 394. Zyklopterin 63, 64. Zymase 11, 21, 397. Zymogene 16, s. im übrigen die respektiven Enzyme. Zymol; Verhalten im Tierkörper 633. Zymoplastische Substanz 176, 228, 231. Zyprinine 63, 64. Zystein 29, 30, 34, 93, 94; Paarung im Tierkörper 637. Zysteinsäure 93. Zysten; Echinokokkuszysten 266; Zysten der Ovarien 499-503, der Schilddrüse 276. Zystin 29, 30, 34, 92, 93, 94, 332, 675; Vorkommen im Harne 610, 675, in Harnkonkrementen 681, in Harnsedimenten 679, im Schweisse 693; Verhalten im Tierkörper 332, 675. Zystinurie 25, 92, 614, 675. Zytin 272.

Zytoglobin 37, 143, 228, 272.

Zytosin 152, 156, 165, 166.

Zytotoxine 186.



## Autoren-Register.

Abderhalden, E., Proteinhydrolyse 30, 55, 56; Kohlehydratgruppe im Eiweiss 33, 182; Verdauungsprodukte 55, 56; Histon 63; Elastin 76, 776; Monoaminosauren 83 bis 85, 88, 89, 91, 101, im Harne 613, 675; Zystin und Zystinurie 92, 630, 675; Histidin 99, 208; Diaminotrioxydodekansäure 101; Albumosen im Blute 183; Blutserum 188, 189, Globia 208; Blutkörperchen 219; Blutanalysen 237-239; Hämoglobinmenge 239, 243; Eisenpraparate 245; Blut und Luftverdünnung 246; Adrenalin 279; Zuckerbildung 297; Cholesterin 335, 336; Duodenalsekret 378; Trypsin 394—396, 417; Eiweissresorption 401, 414, 417, 418; Ovalbumin 508; Milch 530, 537; Polypeptide und Harn 552, 613; Glyzylglyzin, Verhalten im Tierkörper 629; Bence Jonesscher Eiweiss 644; Alkohol 754; Dipeptide aus Proteinstoffen 776; Spongin 777.

Abel, J., Epinephrin 279; Spermin 497; Karbaminsaure 553; Melanine 688.

Abeles, M., Zucker 118; Harnsäure 186; Leberzucker 296; Kohlchydrate im Harne 607.

Abelmann, M., Eiweissverdauung 419; Fettresorption 426,

Abelsdorf, G., 491. Abelous, J., Enzyme 8, 17-20.

Ach, L., 568.

Achard, Ch., 185.

Ackermann, D., 195.

Adamkiewicz, A., Eiweissreaktion 43; Al-

bumosen, Nührwert 745. Aducco, V., Harnazidität 545; Harngifte 614.

Aders, R. H., Leimbydrolyse 78, 83, 84. Adler, O., Pentose 112; Lavulose 119; Blut

217, 648, Adler, R., Pentose 112; Lävulose 119; Blut 217, 648.

Adrian, C., 594.

Adriance, J., Frauenmilch 532; Kolostrum

Adriance, V., Franenmilch 532; Kolostrum

Afanassiew, M., 334.

Albanese, M., 579.

Albert, R., 10.

Albertoni, P., Galle 309; Trypsinogen 390; Zucker, Resorption 420.

Albrecht, E., 193. Albro, A. 394.

Albu, A., Harngifte 614; Mineralstoffwechsel 615, 624, 719, 736, 737.

v. Aldor, L., 643. Aldrich, J. B., Adrenalin 279; Stinktiere, Analdrüsensekret 691.

Alexander, F., Albumosen 55, 523.

Alexandroff, D., 102. v. Alfthan, K., Harnkohlehydrate 608; Glukuronsäure im Harn 667.

Allard, E., 672. Allen, S., 360.

Allihn, F., Zuckerbestimmung 290, 663.

Almagia, M., Aminosäuren und Kohlehydrat-

bildung 306; Harnsäurenbbau 574. Almén, A., Zuckerprobe 116, 654; Xanthin 159; Fleisch 477; Nahrungsmittel 772.

Aloy, J., Enzyme 8, 20.

Alsberg, C., Pseudonukleinsäure 47; Nukleinsäure 154.

Altmann, 147. Altmann, R., Nukleinsäuren 152, 156.

Ambronn, H., 685. Amerman, G., Pepsinverdauung 359; Magenverdauung 370.

Amiradzibi, S., 458. Amthor, K., Fette 136, 442. Andersson, J., 277.

Andrlik, K., 89.

v. Anrep, B., Kohlenoxydmethamoglobin 207; Benzoësaure 587.

Anselm, R., 326.

Ansiaux, G., Eiweisskoagulatiou 41; Fibrinogen und Phosphorvergiftung 173. Anthon, 115. Araki, T., Methämoglobin 204, 205; Schwefelmethämoglobin 207; Glykosurie 300; Nukleinsäuren 395; Milchsäure 461, 462, 464, im Harne 607; Azetessigsäure 671; Chitin 685; Chitosan 686. Ardin-Delteil, P., 692. Argutinsky, P., Fleisch 478, 719; Schweiss 692, 693. Armstrong, E. F., Enzyme 13, 17; Osone Arnheim, J., 304. Arnold, J., 278. Arnold, V., Neutrales Hämatin 208; Azetessigsäure 672. Arnschink, L., 424. Arnstein, R., 581. Aron, H., Kolloide 41; Knochenerde 437, Arrhenius, S., 191. Arronet, H., 239. Arteaga, T. F., 299. Arthus, M., Blutgerinnung 170, 171, 225, 227, 229—231: Fibrinolyse 174; Glykolyse 185; Blutlipase 185; Peritonealflüssigkeit 231; Zuckerbildung 296; Kasein 520; Labgerinnung 521. Ascherson, 518. Ascoli, A., Pyrimidinbasen 152, 164; Nukleinsäuren 152; Plasminsäure 156; Eiweissresorption 414; Plazenta 513; Harnstoffbildung 552; Harnsäureabbau 574. Asher, L., Blutzucker 184; Lymphe 250, 254—257; Speichel 342; Eiweiseresorption 414; Milchsäurebildung 463. Aso, K., 19. Astaschewsky, 470. Athanasiu, J., Blutgerinnung 234; Fettleber 283; Fettbildung 444. Atwater, W. O., Stoffwechsel 473, 475, 715, 725, 748; Respirationsapparat 711, 721; Alkohol im Stoffwechsel 754; Kostsätze 764, 767, 769. Aubert, H., 693. Austin, A. E., 290. Austrian, C. R., 780. Autenrieth, W., Oxalsäure 583; Kalium 622. Azémar, L., 670. Ayres, W. C., 491.

Baas, H., Esterpaltung 390; Darmfäulnis 585; Abbau des Tyrosins 632. Babkin, B., Ölseife und Pankreassekretion 385; Harnstoffbildung 552. Babcock, 524. Bach, A., Autoxydation 6; Peroxyde und Oxydasen 7, 8, 18; Enzyme 20. Baer, J., 545.

Akerman, J., 366.

v. Baeyer, A., Assimilation 1, 114; Oxydationen 6; Indol 402. Baginsky, A., Kindergalle 328; Knochen 440. Baglioni, S., 240. Bainbridge, F. A., Lymphbildung 256, Laktase 387. Baisch, C., Kohlehydrate im Harne 607 608; Benzoylierung 658. Baker, J. L., 125. Balch, A., 308. Baldi, D., Jekorin 283, 482. Baldoni, A., 397. Balean, H., 216. Balke, P., Purinbasen 159, 163; Phosphorfleischsäure 459; Episarkin 580. Bang, B., 541. Bang, J., Histone 62, 270-272; Nukleinsäuren 152, 155, 156, 271; Leukozyten 221; Lymphdrüsen 270, 273; Thymus 271-273; Parachymosin 362, 363; Albumosen im Harne 643. Barting, W., 770. Barbéra, A. G.; Lymphe 250, 254, 255; Galle 309; Eiweissresorption 414. Barbieri, J., Phenylalanin 91; Isocholesterin 338. Barker, L. F., 675. Barral, 185. Barratt, W., 693. Barth, H., 583. Bartoschewitsch, S. T., 588. Basch, K., Kaseinbildung 538; Milch 539. Baserin, O., 333. Bashford, E., 586. Bassow, 350. Bastianelli, G., 379. Battelli, F., Enzyme 20, 21. Bauer, 605. Bauer, J., Eiweissresorption 413; Fettdegeneration 444. Bauer, M., 99. Bauer, R., 74. Baum, Fr., 103. Baumann, E., Diamine 25, in Harn und Fäzes 614, 675; Zystin und Zystinurie 93, 675; Thiomilchsäure 94; Kohlehydrate, Benzoylierung 117, 658; Jodothyrin 277; Desamidicrung 306; Fäulnis und deren Produkte 401, 402, 585, 588; Hippursäure 585; Ätherschwefelsäure 588-591, 636; Karbolsäure im Harne 589; Brenzkatechin 590; Hydrochinon 591; Harnindikan 592, 593; Gallensäure 596; Oxysäuren 596; Homogentisinsäure 597-599; Kohlehydrate im Harn 607; Harnschwefelsäuren, Bestimmung 621; Sarkosin, Abbau 629; Abbau schwefelhaltiger Verbindungen 630; Verhalten aromatischer Stoffe 632, 634, 637; Merkaptursäuren 637; Benzoylzystin 676. Baumann, K., 60. Baumgarten, O., 301. Baumstark, F., Gehirn 488; Protagon 482; Cholesterin 488; Harnfarbstoffe 649.

380, 392; Enterokinase 380, 383, 384; Trypsinogen und Trypsin 383, 384, 386, 387, 391, 393; Sekretin 385. Beatty, W. A., 776. Beaumont, W., Magenfistel 350; Magenverdauung 368. Beccari, L., 326. Bechamp, A.; Kristalllinse 494; Ovalbumin 508; Milchdextrin 526. Bechhold, H., 655. Beck, A., Urobilin 603; Harngifte 614. Beck, C., 473.
Beck, R. F., 538.
Beckmann, E., 691.
Beckmann, W., 622. Becquerel, A., Blut 243; Milch 535. Beebe, S. P., 166. Beger, C., 538. Behrend, R., 560. Beier, Karl, 331. Beitler, C., 102. Bellamy, H., 386. Belloni, E., 525. Bence, J., 224. Bence Jones, H., 644. Bendix, E., Pentosen 72, 110, 111; Glykogenbildung 292. Benedicenti, A., Formalineiweissverbindung 50; Alkohol im Stoffwechsel 754; Licht und Stoffwechsel 760. Benedict, F. G., Stoffwechsel bei Arbeit 473, 475; Eiweissersparung 748; Alkohol im Stoffwechsel 754. Benedict, II., Schwefelausscheidung 473, 610. Benedikt, R., Fette 134, 137. Benrath, A., 365. Berard, E., Eiweisskoagulation 41; Ovoglobulin 508; Ovalbumin 508. Berdez, J., Melanine 687. Berenstein, M., 409. Bergell, P., Kohlehydratgruppe in Eiweisskörpern 33, 182; Proteinhydrolyse 36, 396; Aminosäuren 92; Lezithin 147; Adrenalin 279; Plazenta 513; Glyzylglyzin, Verhalten im Körper 629;  $\beta$ -Oxybuttersäure 674. Berger, W. M., 345. Bergh, E., Elastin 75, 76. v. der Bergh, 614. Bergin, T. J., 408. v. Bergmann, G., Reststickstoff 183; Taurin aus Zystin 332. Bergmann, P., Thyreoidea 277; Pseudo-pepsin 356; Blinddarm 428. Bergmann, Wolfg., 618. Berlatzki, G. B., 401. Berlioz, A., 614. Berlinerblau, M., 241. Bernard, Claude, Glykogen 148, 287, 288; Glykolyse 185; Blutzucker 240; Zuckerbildung 296-298; Diabetes 300; Pankreas 383, 390; Fettspaltung 390; Fettresorption 425; Muskel, Glykogenverbrauch 470.

Bayer, H., 57.

Bayliss, W. M., Darmenzyme 380; Erepsin

v. Bernek, M., 14. Bernert, R., Oxyprotsäuren 32; Monoxystearinsaure 132; Pseudochylöse Ergüsse 263. Bernheim, A., Transsudate 262, 263. Bernheim, R., 622. Bernstein, J., 478. Bernstein, N. O., 383. Bert, Paul, Milchdrüse 515, 540; Blutgase 696, 705. Bertagnini, C., 634. Berthelot, M. P. E., Fettspaltung 390; kalorimetrische Bestimmungen 512, 723. Bertin-Sans, H., Blutfarbstoffe 204, 207. Bertrand, G., Oxydationsenzyme 8, 18, 19; Arsen 166, 276, 684; Adrenalin 279; Epidermisbildungen 684; Krötengifte 691. Bertz, F., 441. Berzelius, J. J., 348. Besbokaia, M., 386. Bethe, Alb., 487. Bial, M., Pentosen 110, 112; Reagenz 666, 667; gepaarte Glukuronsäuren 122, 667; Diastase in Blut 185, 296, 298, in Lymphe 251; Glykogenbildung 294; Zuckerbildung 296. Bialobrzeski, M., 212. Bialocour, F., 372. Biarnes, G., Oxydationsenzyme 8, 18. v. Bibra, E., 287. Bidder, F., Mundschleim 342; Speichel 348; Magensaft 354; Pankreassaft 387; Gallenfistel 406; Fettresorption 425. Biedermann, W., 18. Biedert, Ph., 531. Biedl, A., 241. Biel, J., Stutenmilch 530; Frauenmilch 532. Bielfeld, P., 285. Binet, P., 427. Bienstock, B., 408. Biernacki, E., Blutalkaleszenz 223; Blut-analyse 236; Pepsin 356; Trypsin 391; Fäulnisprozesse 406, 407, 588. Bierry, H., Laktasebildung 387; Maltase 389. Biffi, U., 523. Bing, H. J., Jekorin und Blutzucker 184, 283, 297. Binz, C., 630. Biot, J. B., 709. Biscaro, G., 525. Bischoff, Th., 715. v. Bittó, Bela, 671. Bizio, G., 693. Bizio, J., 288. Bizzozero, J., Blutplättchen 221, 227. Bjerre, P., 754. Blachstein, A., 461. Blankenhorn, E., Protagon 482, 483. Bleibtreu, L., Blutanalysen 235; Plasma menge 239; Harnstoff bestimmung 561; El-weissbedar! 765. Bleibtreu, M., Blutanalyse 235; Plasmas menge 239; Respirationsquotient 447. Bleile, A. M., 239. Blendermann, H., Tyrosin, Verhalten im

Körper 306, 632; Oxyhydroparakumarsaure 596. Bliss, C. L., 50. Blix, M. G., 236. Bloch, C., 587. Blondlot, N., 406. Blum, F., Halogeneiweiss 31; Millons Reaktion 43; Protogen 50; Schilddrüse Schilddrüse 278; Adrenalinglykosuric 279. Blum, L., Eiweissstickstoff 28; Autolyse 29; Zystin, Abbau 630; Albumosen, Nährwert 746. Blumenthal, F., Azeton 33, 668; Nukleoproteide 72, 282; Pentosen 110, 666; Glykogen 292; Assimilationsgrenze 421; Hippursäure 587; Harnindikan 592. Boas, J., Chymosin 362; Reagenz auf Milchsäure 375, auf Salzsäure 375. Bocarius, N., 497. Bock, C., Blutzucker 297; Diabetes 300. Bock, Joh., Blutfarbstoffe 205, 207; Hämoglobin und Gase 207. Bodlander, G., 754. Bodon, K., 260. Bodong, A., Blutgerinnung 231; Hirudin 233. Boedeker, C., 590. Boedtker, E., Harnstickstoff 549; Chlorbestimmung 615. Boehm, R., Glykogen 460, 468. Boehtlingk, R., 730. Boekelmann, W. A., 674. Boemer, A., 60. Boeri, G., Oxalsäure 582; Harnschwefel 610. Boettcher, 497. Boettger, 116. Bogdanow, E, Fettbestimmung 137; Muskelfett 465, 473. Bogdanow-Beresowski, 344. Bogomoloff, Th., 602. Bohland, G. W., 270. Bohland, K., Harnstickstoff 549; Bestimmung von Harnstoff 558, 561, 612, von Ammoniak 623; Harnsäureausscheidung 570; Eiweissbedarf 765. Bohr, Chr., Blutfarbstoffe 197-200, 202, 207; Sauerstoffaufnahme 199, 200, 703, 704; Sauerstoffspannung 705-707, 710; Blutgase 695-697, 703, 704; Kohlensäurespannung 708, 709; Schwimmblase 710; Sauerstoffkapazität 710, 711; Lunge, Stoffwechsel 703, 712, Sekretion von Gasen 707, 709; Ei,

Bebrütung 511, 512.

glatte Muskeln 478.

Magenverdauung 399.

bildung 114.

Boll, F., 490.

sauren 637.

Bondi, J., 513.

Du Bois-Reymond, R., 224.

Du Bois-Reymond, E., Muskelarbeit 470;

Bokorny, T., Reserveprotein 4; Kohlehydrat-

Boldireff, W. N., Darmenzyme 379, 380;

Bonanni, A., Galle 327; gepaarte Glukuron-

Taurocholsäure 315; Cholsäure 317, 319; Azetessigsäure 672. Bondzynski, St., Oxyprotsaure 32; Koprosterine 338; Ovalbumin 508; Harnpurine 579; Oxyproteinsäuren im Harne 611, 612; Uroferrinsäure 613. Bonnema, A., 518. Borchardt, L., Diastatisches Enzym 296; Azetonbestimmung 672, 673. Bordet, J., Präzipitine 186, Blutgerinnung 226, 231. Borissow, Gesetz der Pepsinwirkung 359. Borissow, P., Bitterstoffe 351; Allantoin 583. Borkel, C., 58. Bornstein, K., Arbeit und Eiweissstoffwechsel 473; Eiweissmästung 751. Boruttau, H., 460. Bosshard, E., 85. Bottazzi, Ph., Sectiere, Osmot. Druck 190; Erythrozyten 219; Darmproteid 380; Herzmuskel 453; glatte Muskeln 479; Plazenta 513; Tunizin 685. Bouchard, Ch., Autointoxikation 25, 280 Glykogenbildung 291; Harngifte 614. Boudet, 184. Boulud, gepaarte Glukuronsäuren 122, 184; Pentose 184; virtueller Zucker 184; Moltose in Harn 666. Bouma, J., Harnindikan 594; Gallenfarbstoffreaktion 652; β-Oxybuttersäure 674. Bourcet, P., Jod 187, 243; Arsen 187, 243: Menstrualblut 243. Bourquelot, E., Oxydationsenzyme 8; Zuckerausscheidung 294. Bourquet, F., 191. Bovet, V., 31. Brahm, C., 637. Brand, J., Galle 308, 327, 328. Brandberg, J., 645. Brandenburg, K., Blutalkaleszenz 222, 223. Brandl, J., 687. Brat, H., 112. Brauer. L., 330. Braunstein, A., Glykolyse 304; Harnstoff-bestimmung 562. Bredig, G., Enzyme 11; anorgan. Fermente 14. Brenzinger, K., 675. Brieger, L., Ptomaine 25; Fäulnisprodukte 401; Skatol 410, 595; Neuridin 482, 487, 503; Harnindikan 591, 593; Diamine im Harn 614: Zystinurie 675; Schweiss 692. Brink, Julia, 416. Brion, A., 628. Brocard, M., 387. Brodie, T. G., Fibrinserment 176; Diabetes 299; pancreatic Casein 397. Brook, F. W., 31. Brown, E. W., Cholesterinester 184; Allantoin 574, 583. Brown, H., Enzymwirkungen 15; Isomaltose 125; Stärkehydrolyse 129, 345; Invertase 379. Browne, C. A. (jr.) 519. Bondi, S., Serizin 82; Glykocholsäure 313; Brubacher, H., Knochen 439, 441.

v. Brücke, E., Enzyme 12; Peptone 52; Blutgerinnung 226; Fibrin 229; Glykogen 289, 290; Pepsin 356-358, im Harne 613; Fettemulgierung 399; Eiweissresorption 413; Kohlehydrate im Harn 607.

Brugsch, Th., 732. Bruhns, G., 164.

Brunner, Th., 535.

Bruno, G., Steapsinwirkung 390; Galle und Trypsinwirkung 394, 398.

Bruno, 614.

Brunton, Blakie, 456.

de Bruyn Lobry, Osamine 107; Zuckerarten 108.

Bryant, A. P., Kostsätze 767, 769.

Buchanan, A., 175.

Buchner, E., Gärung 10; Zymasen 11; Gase der Lymphe 701.

Buchner, H., Gärung 10, 21.

Budde, V., 663.

Bülow, K., Eiweiss 39; Stärke 127, 129.

Bünz, R., 488.

Bürger, L., 430.

Bürker, K., 227.

Bufalini, 244.

Bugarszky, St., Eiweisssäureverbindung 39; Blutserum, mol. Konzentration 190, Dissoziationsgrad 191, Leitfähigkeit 191; Blutanalyse 236; Harn 547.

Bulnheim, G., 316. v. Bunge, G., Blutserum 189; Blutkörperchen 219; Blutplasma 239; Blutanalyse 237; Blut und Luftverdünnung 246; Eisen, in Leber 285, 536; Resorption 245; Salzsäureabsonderung 365; Magensaft 372; Knorpel 435; Hamatogen 504, 511; Milch 529, 534, 536, 538 und Wachstum 536, 537; Hippursäure 586, 587; Mineralstoff bedürfnis 735, 736; künstliche Ernährung 738.

Bunsen, R., 561.

Buntzen, J., Blut beim Hungern 244; Blut und Verdauung 244.

Buraczewski, J., 214. Burchard, H., 337.

Burckhardt, A. E., 188.

Burian, R., Xanthinoxydase 18, 19, 159, 274, 572; Purinbasen 159, 164, 456, 472, im Harne 579; Harnsäurebildung 275, 569, 571-573; Harnsäureabbau 574; Histon im Harne 646.

Burow, R., 533. Busch, P. W., Lymphbildung 254, 255. Busch, W., 368.

Butlerow, A., 113.

Cade, A., 353.

Cahn, A., Salzsäureabsonderung 364; Verdauungsprodukte 370; Retina 490.

Camerer, W., Milch 527, 528, 532, 534 bis 536; Harnstickstoff 549; Harnsäureausscheidung 570; Purinbasen 581; Stoffwechsel 755, 757.

Camerer, W. jr., Milch 534, 536; Ammoniakausscheidung 622; Schweiss 692.

Cammidge, P. J., 675.

Campani, A., 619. Campbell, G., Ovovitellin 504; Ovomuzin 507; Ovalbumine 508.

Campbell, J. F., Bilizyanin 323, 325.

Camps, R., 600.

Camus, L., Enterokinase 383; Sekretin 385; Vesikulase 497.

Cannon, W. B., Magenbewegungen 366;

Nahrung, Verdaulichkeit 369. Cappelli, J., Erythrozyten 219; glatte Muskeln 479.

Capranica, St., Guanin 161; Schweiss 692. Carlier, E. W., Blutgerinnung 226; Chylus

Carl Theodor (Herzog in Bayern) 760.

Carnot, Ad., Knochenerde 437; Dentin 441. Carvallo, J., Blutgerinnung 234; Magenexstirpation 370, 372.

Casali, A., 691.

Caspari, W., Höhenklima 246, 761; Eiweissstoffwechsel 473, 750; Milchfett 539; vegetarische Kost 749, 750.

Castoro, N., Arginin 96; Hemizellulose 130. Cathcart, E. P., Glykogenbildung 294; Resorption 415, 418,

Cavazzani, E., Zerebrospinalflüssigkeit 265; Glykogenabbau 296; Kohlehydratresorption 422; Phosphorfleischsäure 459; Muskelarbeit 470; Samen 496.

Chabbas, J., 493.

Chabrie, C., 441. Chandelon, Th., 470.

Chaniewski, 446.

Chanoz, M., 284.

Charcot, J. M., 497.

Chassevant, A., 574. Chauveau, A., Zuckerbildung 307; Fettbildung 445-447; Muskelarbeit 470, 475. Chigin, P., 351.

Chittenden, R. H., Albumosen und Pep-tone 51, 52, 57, 60; Keratin 73; Elastin 75, 76; Leim 77, 80; Speichel 344—347; Pepsinverdauung 359, 360; Magenverdauung 370; Trypsinverdauung 394; Sehnenmukoid 429, 430, 436; Myosin 451; Neurokeratin 73, 481, 480, 490; Nahrungsbedürfnis 766. Chodat, R., Peroxyde und Peroxydasen 7,

8, 18, 19; Enzyme 20. Chossat, Th., Stoffwechsel beim Hungern

727, 731. Christenn, G., 532.

Christensen, A., 645.

Ciamician, G., 403. Cingolani, M., 569. Citron, H., 621.

Clar, C., 570,

Claus, R., 304.

Claypton, J. L. 23. Clemens, Paul, Glukuronsäurepaarungen 637; Ehrlichs Hamprobe 674.

Clemm, C. G., 535.

| Croft Hill, A., 17.

Clerc, A., 185. Cleve, P. T., 316. Cloetta, M., Hämatin 210, 212. Cloëz, 331. Clopatt, A., Alkohol und Stoffwechsel 754. Closson, O. E., 8. Cohn, Felix, 372. Cohn, M., Speichel 344; Pankreassekret 388. Cohn, R., Proteinhydrolyse 30; Leuzin 85; Leuzinimid 87; Tyrosin 89, 632; Aminosäuren und Kohlehydratbildung 306; Aminobenzoësäuren 634; Nitrobenzaldehyd 635; Furfurol 635, 636; Pyridin 638. Cohn, Th., Blut 199; Spermakristalle 497; Allantoin 583. Cohnheim, J., Ptyalin 345; Harndiastase 613. Cohnheim, O., Alkoholgärung 21; Eiweissstoffe 27, 39; Glykolyse 303, 304; Erepsin 379, 380, 417; Pankreassaft 387; Scheinfütterung 744. Cohnstein, J., 243. Cohnstein, W., Blutalkaleszenz 233; Lymphbildung 257. Colasanti, G., Muskelstoffwechsel 468;
Milchsäure 471, 607; Xanthokreatinin 568. Cole, S. W., Eiweissreaktion 43, 44; Tryptophan 102, 103. Colenbrander, M., Glykolyse 185. Collmann, 693. Colls, P. C., 61. Comaille, A., Laktoprotein 524; Milch 538. Connstein, W., 186, Conradi, H., Autolyse 24, 281; Antithrombin 234; Darmbakterien 408. Constantinidi, A., Nährstoffe, Ausnutzung 422; Vegetarische Kost 749. Contejean, Ch., Blutgerinnung 234; Phlorhizindiabetes 299; Magensaft 354; Säureabsonderung 364; Pylorussekret 366. Copemann, M., 648. Coranda, G., Harnstoffbildung 552; Ammoniakausscheidung 622. Cordua, H., 216. Corin, G., Eiweisskoagulation 41; Fibrinogen 173; Ovoglobulin 508; Ovalbumin 508.

Coronedi, G., 443. Corvisart, L., 390. Le Count, E. R., 101.

salze 520.

nung 229. Cramer, E.

Schweiss 693.

Cramer, Tr., 418.

Fettbildung 445.

Nebennieren 279.

Croner, W., 376. Cronheim, W., 376. Croockewitt, J. H., 83. Cummins, G. W., Trypsinverdauung 394; Myosin 451. Cunningham, R. H., 426. Curtius, Th., Peptidsynthesen 35, Cholsture 316. Cutter, W. D., Sehnenmuzin 66, 429; Speichel 342; Uroprotsäure 612. Cybulski, N., 278. Cerny, T., Milchsäuregärung 462. Czerny, Adalb., 221. Czerny, F., Alkoholgärung 21. Czerny, V., Magenexstirpation 370; Resorption 413. Czerny, Zd., 643. Daddi, L., Fett im Blute 244; Milchfett 539. Daenhardt, C., 701. Dakin, H. D., Arginase 36, 96, 551; Protamine 63, 64, 84, 95, 96, 101; Hexonbasen 98, 100; Adrenalinsubstanzen 279; Esterspaltung 284. Daland, J., 236. Danilewsky, A., Proteinschwefel 29; Pla-steine 57, 363; Autienzyme 373, 380; Muskeleiweiss 449, 451, 452, 476; Milchkügelchen 518. Danilewsky, B., 723. Danilewsky, W., 146. Dareste, C., Hoden 496; Eidotter 504. Darmstädter, E., 674. Darmstädter, J., 691. Darmstädter, L., 338. Dastre, A., Fibrinogen 172; Fibrinolyse 174, 175; Blutgerinnung 227, 234; Glykogen 221, 251, 295, 296; Leber 282, 286; Zuckerausscheidung 294; Galle 308, 325, 326, im Magen 399; Trypsinogen 387; Fettresorption 425. Dautzenberg, P. J. W., 634. Dauwe, F., 12. Davis, W. S., 688. Day, H., 367. Dean, A. L., Inulin 127; Eiweissregeneration Courant, G., Milch 516, 521, 531; Kasein-417. Cousin, H., 506. Couvreur, E., 291. Cramer, C. D., Fibrinogen 173; Blutgerin-Decaisne, E., 537. Dehn, W. M., 617. Delezenne, C., Blutgerinnung 170, 225, 231, 234, 255; Darmsaft 378; Enterokinase Fibroin 82; Serizin 82; und Pankreassaft 380, 383, 384, 387; Sekretin 385. Delfino, A., 513. Demant, B., 379. Cramer, W., Protagon 483; Hippursäure 586. Cremer, M., Pentosen 111, 291; Glykolyse Deniges, G., Tyrosin 91; Harnsaure 576; 185; Glykogen 288-291, 293, 294; Phlo-Purinbasenbestimmung 581; Homogentisinrhizindiabetes 299; Zucker aus Glyzerin 306; säure 599. Denis, P. S., 177. Croftan, A., Gallensäuren im Blute 239; Derrien, E., Methämoglobin 202, 205.

Desgrez, A., 291.

Deucher, P., Pankreas 419, 426. Devote, L., Albumosenbestimmung 61, 643. Devillard, P., 264. Diaconow, C., Lezithin 144, 147. Diamare, V., Pankreas 303, 382. Diels, O., Cholesterin 335, 336. Diesselhorst, G., 692. Dietschy, R., 643. Dietze, Alb., 393. Dillner, H., 507. Disqué, L., Urobilin und Urobilinogen 600,

602, 603.

Ditthorn, Fr., Galaktosamin 65, 71, 121. Dittrich, P., 205. Dock, F. W., 300.

Dörpinghaus, Th., Kohlehydratgruppe im Eiweiss 33, 182; Produkte der Eiweisshydrolyse 74, 84, 85, 88,

Dombrowski, St., Oxyproteinsauren im Harne 611, 612; Uroferrinsaure 613; Harnptomaine 614.

de Dominieis, N, 301.

Donath, J., 265. Donné, A., 650. Dormeyer, C., 137.

Doyon, M., Fibrinogen 172, 173; Lipasen 185, 284; Galle 309, 310, 329; Biliverdin

Dragendorff, D, 650.

Drechsel, E., Oxydationen 8; Proteinsubstanzen 27-30, 37, 38; Gorgonin 82; Diaminoessigsäure 97; Hexonbasen 78, 98, 100; Lysursäure 98; Purinbasen 159; Thyreoidea 277; Jekerin 283; Harnstoffbildung 551, 553; Karbamat 553; Kieselsäureester 684. Droop Richmond, H., 518.

Drosdoff, W., 254, Dubelier, D., 753, Ducceschi, V., Blutgerinnung 235, Herzmuskel 453,

Duclaux, E., Eiweisskongulation 41; Milchfett 519.

Düll, G., 129. Düring, Fr., 438. Dufour, L., Galle 301, 309, 329; Arbeit, Kohlehydratverbrauch 470.

Duggan, C. W., 41, Dumas, J. A., 554.

Dunlop, J. C., Arbeit und Eiweissumsatz 472, 473; Oxalsaure 582.

Ebstein, Erich, Pentosen 72, 110, 111. Ebstein, W., Speichel 346; Brenzkatechin 590; Harnsteine 679; Diatkuren 770, 771. Eckhard, C., 341.

Edkins, J.S., Pepsinogen 365; Pankreaslab 397.

ver Eecke, A., 756. Ehrenfeld, R., Proteinhydrolyse 30; Oxyglutarsaure 33, Halogeneiweiss 33, Leuzin 56; Tyrosin 90.

Ehrenteich, M., 392. Ehrenthal, W., 409.

Ehrlich, Ernst, 719.

Ehrlich, Felix, 87. Ehrlich, Paul, Aldehydreaktion 121, 674; Präzipitine 186; Bilirubinreaktion 322, 653; Harnproben 674.

Ehrström, R., Histon 62; Phosphataus-scheidung 618; Peptonurie 642.

Eichholz, A., Globuline 180; Glykoproteid 507; Urobiline 602.

Eichhorst, H., 413. Einhorn, M., 403.

Eiselt, Th., 650.

Ekhom, A., 318. Ekehorn, G., 617.

van Ekenstein, Alberda, 108, Ekholm, K. 767.

Ekunina, M., 462. Embden, G., Zystein und Zystin 29, 92, 94; Albumosen im Blut 183, 415; Atherschwefelsäuren 280; gepaarte Glukuronsäuren 280; Glykolyse 304; Aminosauren, Kohlehydrat-bildung 306; Übergang in Harn 613; Ei-Milchsäurebildung weissregeneration 416; 463; Azetonbildung 669.

Embden, H., 597.

Emerson, R. L., 395. Emich, Fr., 406.

Emmerling, A., 74. Emmerling, O., Enzyme 12, 17; Reversion von Zucker 125.

Ellenberger, W., Magenverdauung 370; Eiweissresorption 414; Milch 530, Blinddarm 779.

Ellinger, A., Isoserin 96; Dismine 97, 98; Diaminosauren 97, 98; Indolessigsaure und Indolpropionsäure 102; Blutgerinnung 234; Lymphbildung 256, 257; Pankreussekret 388; Harnindikan 592-594; Kynurensaure 600;

Albumosen, Nährwert 746, Elvove, E., 8, Elv, J., Speichel 344, 346, Engel, H., Lipasen 364, 390. Engelmann, G. J., 473.

Engler, C., 6. Eppinger, 258.

Eppinger,

Erb, W., 39. Erben, Fr., Oxystearinsliure 132; Blut in Krankheiten 246, 247; Chylusfett 251; Stickstoffverteilung im Harne 551; Urein 563.

Erlandsen, A. W. E., 777.

Erlanger, J., 428.

Erlenmeyer, E., Leuzin 85, Tyrosin 89, Erlenmeyer, E. jr., Tyrosin 89; Zystin 93;

Seria 96.

Esbach, G., 645. Estor, A., 710.

Etard, A., 458, Etti, C., 513.

Eulenburg, A., 296.

v. Euler, H. Katalyse 15, 20, 21. Eves, F., 346. Ewald, Aug., Keratin 73; Leim 79; Häma. toidin 216; Verdauung von Leim 395 Knorpel 396, Schpurpur 491; Corpora lutea

Ewald, C. A., Eiweissresorption 414; Gase der Transsudate 702; Stoffwechsel und Licht 760.

Ewan, Th., 6. Eykman, C., Isotonie 193; Blutkörperchen 195; Blutanalyse 236; Tropenbewohner 761,

Eymonnet, 613.

Fabian, E., 294. Falck, F. A., 743. Falck, C. Ph., 743. Falk, Ernst, 767.

Falta, W., Alkaptonurie 597, 598; Eiweissstoffwechsel 718, 740; Künstliche Ernährung 738.

Falloise, A., Gallenabsonderung 310; Darmenzyme 380; Kohlensäurespannung 700; Stoffweelsel 761; Lipase 779.

Fano, G. 171. Farkas, G., 192. Farkas, K., 513. Farnsteiner, K., 137.

Farwick, B., 477.

Faust, E., Sepsia 25; Leim 77; Samandaria 691; Krötengifte 691.

Favre, P. A. 693.

Fawitzki, A., 555. Fedeli, C., 589. Feder, L., 552. Fehling, H., Reagenz 116; Zuckerbestimmung 659, 660.

Februen, A., 243. Feinschmidt, J., 304.

v. Fenyvessy, F säuren 609, 637. Bela, gepaarte Glukuron-

Fermi, Cl., Fibrin 175; Nahrungsmittel, Verdaulichkeit 369; Selbstverdauung des Magens 373; Trypsinprobe 393.

Fernet, E., 700, Filehne, W., 330. Filhol, 541.

Fingerling, G., 538.

Finkler, D., Oxydationen 3, 722.

Fischer, Emil, Enzyme 13, 17; Protein-hydrolyse 30, 36, 55, 56, 74, 78, 82, 776; Peptide 36, 55, 56, 396, 776; Aminosauren 83-92, 101; Ornithin 97; Diaminotrioxydodekansäure 101; Oxypyrrolidinkarbonsaure 102; Kohlebydrate 105-109, 113, 114, 120; Glukoside 108; Zuckersynthesen 114; Glukosamin 107, 120; Glukuronsäure 121: Isomaltose 125; Purinbasen 157, 160 bis 162; Pyrimidinbasen 164, 165; Trypsia 394-396, 417; Laktosegärung 525; Harn-säure 568; Harnpurine 579; gepaarte Glukuronsäuren 609,

Fischer, Chr., 83. Fischler, M., 325. Flatow, R., 578. Flaum, M., 359.

Fleckseder, R., 344.

Fleig, C., Galle 310; Pankreassaft 385; Sapokrinin 385,

Fleischl, E. Hämometer 218; Gallenbergitung 331.

Fleitmann, 29.

Fleroff, A., 63.

Fletcher, H. M., 349.

Flint, A., Sterkorin 338; Arbeit und Eiweissumsatz 472, 473.

Florence, 497.

Floresco, N., Blutgerinnung 234; Leber 282, 286; Biliprusin 325.

Flueckiger, M., Harn 608.

Fon, C., Speichel 344; Milch 516, 531. Folin, O., Tierisches Gummi 67; Blutalkaleszenz 223; Muskelstarre 468; Harnazidität 546; Harnstoff 561, 562; Urein 563; Kreatinin 564, 566, 567, 743; Harnsäure 570, 571, 578, 743; Harnschwefel 610, 743; Harnschwefelsäuren 621; Ammoniak 623; Eiweissstoffwechsel 743.

Fordes, M., 270. Forrest, J. R., 438.

Forssner, G., 613.
Forster, J., Bluttransfusion 248; Mineral-stoffweebsel 734, 735; Wasser und Stoff-weehsel 753; Kostshtze 763, 769, 771. Fraenckel, P., Blut, Alkaleszenzhestimmung

192; Analysenmethode 236; Magensaft 354. Fraenkel, A., Harn bei Phosphorvergiftung 555; Wirkung verdünnter Luft 704; Dyspnoe. Stoffwechsel 758.

Fraenkel, Sigm., Proteinstoffe 29, 33, 45; Peptone 54, 57, 60; Thiomilchsaure 94; Histidin 99, 777; Thyreoidea 277; Glykogenbildung 294; Magensaft 364; Homogentisinsäure 598; Chitin 685.

Framm, F., Glutin 79; Zucker und Alkali 115; Glykolyse 185.

Franchimont, A. P., 685.

Frank, O., Fetthestimmung 137; Fettresorption 422-424; Curarevergiftung 468.

Frankenstein, W., 6. Frankland, E., 723.

Franz, Fr., 171.

Fredericq, L., Eiweisskoagulation 41; Serumglobulin 180; osmot. Druck 190; Hamozvanin 218; Blutgerinnung 226; Blutguse

697, 705, 707. Fremy, E., Kephalopodenmuskeln 479; Doiterplättehen 510.

Frentzel, J., Glykogen 288, 291; Arbeit und Fettumsatz 473, 475; Stickstoff in Fleisch und Fleischextrakt 478; Kalorien und Stickstoff 726,

Frerichs, F. Th., Synovia 266; Menschengalle 327; Speichel 348; Harnsaure, Abbnu 574.

Freudberg, A., 223.

Freund, E., Serumglobulin 179; Hamatinogen 215; Blutgerinnung 226; Chlorbestimmung 615; Hungerstoffwechsel 732; Zellulose bei Tuberkulösen 713

Freund, O., 732.

Freytag, Fr., Zerebroside 268, 483, 484, 486; Protagon 482-484.

Friedenthal, H., Oxydasen 15, 16; Alkaleszenzbestimmung 192; Pepsin 356; Amylazeenverdauung 368; Eiweissassimilation 413.

Friedjung, J. K., 534.

Friedländer, G., 413.

Friedmann, E., Proteinschwefel 29; Albumosen 56; Thiomilchsäure 74, 94; Thioglykolsäure 74; Zystin 92; Taurin 94, 332; Adrenalin 279; Merkaptursäuren 637, 638.

Friend, W. M., Erythrozyten 195; Perikardialflüssigkeit 261.

Fromm, E., 637.

Fromme, A., 364.

Frommer, V., 671.

Frouin, A., Magensaft 352; Darmsaft 378; Enterokinase 383, 384; Pankreassaft 384. Fubini, S., Hautatmung 693, 694; Stoffwechsel und Licht 760.

Fürbringer, P., Oxalsäure 582; Eiweissreagenz 642.

v. Fürth, O., Tyrosinase 18; Peroxyprotsäuren 32; Xanthomelanin 33; Suprarenin 279; Galle und Fettspaltung 398; Muskeleiweissstoffe 450, 452-455, 479; Muskelstarre 467; glatte Muskeln 479; Chitosan 686; Melanine 688, 689.

Fuld, E., Fibrinbildung 176; Blutgerinnung 231, 232, 234; Chymosin 362, 363; Labgerinuung 521, 522.

v. Funke, 472.

Gabriel, S., Zystin 93; Knochen 437; Zähne 441; Ovalbumin 508; Asparagin, Nährwert 746.

Gachet, J., 386. Gad, J., Fettemulgierung 399; Myelin 482. Gärtner, G., 218.

Gaglio, G., Milchsäure 241, 461; Oxalsäure 628.

Galdi, F., 258.

Galeotti, G., 40.

Galimard, J., 74.

Gallois, 460.

Gamgee, A., Nukleoproteide 73; Nukleinsäuren 153; Oxyhämoglobin 200, 202; Darmsaft 378; Protagon 482, 483; Pseudozerebrin 486.

Ganassini, D., 344.

Garnier, L., 597.

Garrod, Arch. E., Hämatoporphyrin 213, 215, 649; Homogentisinsäure 597—599; Urochrom 601; Urobilin 602, 604, 605; Uroerythrin 606, 607; Zystinurie 675; Diamine 676.

Gatin-Gruzewska, Z., Serumalbumin 181; Glykogen 287, 288, 289.

Gaube, T., 692.

Gaud, F., 115.

Gaule, J., 245.

Gautier, A., Ptomaine 25; Leukomaine 25, 458; Xanthin 157; Arsen 166, 243, 272, 276, 684; Menstrualblut 243; Thymus 272: Glykogen 290; Fettbildung 445, 446; Mus-keln 458; Hühnereiweiss 508, 509; Xanthokreatin 458, 568; Epidermisbildungen 684.

v. Gebhard, F., 468.

Geelmuyden, H. C., Azetonkörper 668, 669; Bestimmung 673.

Geissler, 642.

Gengou, O., Blutgerinnung 226, 231.

v. Genser, 535.

Gentzen, M., Tryptophan 102; Indol, Vorstufen 592.

Geoghegan, E. G., Zerebrin 484, 485; Gehirn, Mineralstoffe 490.

Geppert, J., Blutalkaleszenz 223; Blutsauerstoff und Luftdruck 704; Respirationsuntersuchungen 712, 721, 732; Alkohol, Nährwert 754.

Gerard, E., Reduktasen 19; Cholesterin 337; Harnsäuregärung 569.

Gerber, N., 532.

Gerhardt, C., 671.

Gerhardt, D., 603.

Gerngross, O., 165.

Gertner, W., 310. Gessard, C., 689.

Geyer, J., 657.

Geyger, A., 597. Giacosa, P., Muzinsubstanzen 66, 510; Blutfarbstoffbestimmung 217; Froschei 510; Harneisen 624; Abbau aromat. Substanzen 632, 633.

Giertz, H., 47.

Gies, W. J., Muzinsubstanzen 66, 67, 361, 429, 430, 436; Elastin 75, 76; Leim 77; Hexonbasen 100; Ionenwirkungen 168, 169; Lymphbildung 254 - 256; Pankreasflüssigkeit 388; Achillessehne 430; Ligamentum Nuchae 430; Knochen 436; Protagon 483; Urein 563.

Gilbert, 446. Gilson, E., Lezithin 144, 147; Chitin 685.

Ginsberg, S., 421. Githens, Th. St., 188.

Gittelmacher-Wilenko, G., Harnpurine 581; Harn, Reduktionsfähigkeit 608.

Giunti, L., 628.

Gizelt, A., 386.

Glaessner, K., Ätherschwefelsäuren 280; Magenenzyme 355, 363; Brunnersche Drüsen 376, 378; Pankreassaft 388; Eiweissresorption 414, 416; Kynurensäure 599.

Glassmann, B., 561.

Gleiss, W., 470.

Glendinning, T. A., 15.

Gley, E., Jod 187; Blutgerinnung 234, 235; Lymphagoga 256; Enterokinase 383; Sekretin 385; Vesikulase 497.

Glikin, W., 138.

Gluzinski, A., 370.

Gmelin, L., Gallenfarbstoffprobe 322, 323, 651; Speichel 348.

Gmelin, W. 354.

Gogitidse, S., 539. Goldmann, E., Zystin und Zystinurie 93. 675, 676; Jodothyrin 277; Abban schwefelhalt. Verhindungen 630; Diamine 675.

Goldmann, H., 214. Goldschmidt, C., 557. Goldschmidt, F., 55.

Goldschmidt, H., 345. Gonnermann, M., Tyrosinasca 18, 90; Gly-

kokoll 83; Trypsinwirkungen 396, Goodbody, W., 402, Goodwin, R., 53. Gorodecki, H., 333.

v. Gorup-Besanez, E. F., Perikardialflüssigkeit 261; Menschengalle 327.

Gosio, B., 461.

Gossmann, H., Pankreas 382, 383. Goto, M., Protamine 63; Harnsäure 576. Gottlieb, R., Harnstoff im Blute 240; Eisen,

in Galle 326, in Harn 624; Harnpurine 579; Oxyproteinsaure 611. Gourlay, F., 276. de Grauff, C. J. H., 644. Graebe, C., 412.

Graffenberger, L., 439.

Graham, Th., 40.

Grawitz, E., 246. Green, E. H., 81.

tireen, J. R., Fibrinolyse 174; Blutgerinnung 229.

Gregor, A., 568. Gregor, G., 622.

Grehant, N., Harnstoff, im Blute 240, 242; Entstehung 554; Fettsauren im Harne 628. Griffiths, A. B., Neurokerstin 490; Harngifte 614.

Grimaux, E., Eiweisssynthese 35, 233,

Grimbert, L., 606.

Grimm, F., 603. Grimmer, W., 779. Grindley, H. S., 767. Griswold, W., 348.

Grober, J., 356.

Groeber, A., 594. Grohé, B., 370. Groll, S., 244.

Gross, A., Pseudochylöse Ergüsse 263; Ovovitellin 504, 505.

Gross, O., 624. Grosser, P., 595, Grouven, H., 477.

Gruber, D., Dextrine 129; Blutalkaleszenz 233. Gruber, M., Stickstoffdefizit 717; Wasser

und Stoffwechsel 753. Grübler, G., 38. Grünbaum, D., 518.

Gründler, J., 630.

Grünhagen, A., 265.

Grüns, G., 195. Grützner, B., 641. Grützner, P., Pepsinbestimmung 358; Mageninhalt 367; Brunnersche Drüsen 377; Pankreasdiastase 389.

Grund, G., Pentosen 72, 110, 111.

Grutterink, A., 644.

Gscheidlen, R., Rhodan 344, 610; Milebsaure 461; Harnstoff bildung 554.

Gubler, A., Lymphe 253; Hexenwilch 535. Gumbel, Th., 28,

Gürber, A., Serumalbumin 181, 183; Serum, Mineralstoffe 187; Galle 330; Amniosffussigkeit 513.

Guerin, G., 614. Günzburg, A., 375.

Guillemonat, A., Milz 274; Leber 285.

Guinochet, E., 263. Gulewitsch, W., Arginin 96; Cholin 143; Nukleinsaure 154; Thymin 165; Trypsin 396; Muskelextraktivstoffe 458.

Gullbring, A., 315.

Gumilewsky, 379. Gumileh, E., Eiweissresorption 414; Harn-stickstoff 549, 555; Phosphoretoffwecheel 617, 618.

Gunning, J. W., 670.

Gusserow, A., 583. Guth, F., 132.

Gyergyai, A., Albumosen 415, 745.

Haas, K., 214.

Habermann, J., Proteinstoffe 30, 33; Aminosauren 86, 88-91.

Händel, M., 435. Hänsel, E. W., 373.

Häser, 626.

Häusermann, E., 245.

Hafner, A., 132. Hagemann, O., Pferd, Hantatmung 694; Arbeit und Stoffwechsel 759.

Hagen, W., 164.

Hahn, M., Garung 10; Kaseinverdauung 523; Ecksche Fistel 553; Harnstoffbildung 553, 554.

Haig, A., 570. Haiser, F., 155.

Buldane, J., Blutfarbstoffe 204—206, Bestimmung 217; Blutmenge 248; Sauerstoff-spannung 706, 707.

Haliff, E., 20. Hall, W., Purinbasen 164, 409, 456, 581; Eisenresorption 245; Künstl. Ernahrung 738. Hallauer, B., 330.

v. Hallervorden, E., Harnstoff bildung 552, 555; Ammoniakausscheidung 623.

Halliburton, W. D. Eiweisskongulation 41, 61; Nukleoproteide 72; Dextrine 129; Zeil-globaline 142, 194; Fibrinferment 176; Serumalbumin 181; Blutserum 188; Blutkörperchen 195; Blutgerinnung 233; Tetronerythrin 219,689; Perikardialflüssigkeit 261; Zerebrospinalflüssigkeit 264, 265, 490; Leber 281; Glykogen 289; Pankreaslab 397; Myxödem 430; Knochenmark 438; Muskeln 449 bis 454; Gehirnproteinstoffe 480, 481; Nervensystem, Krankheiten 490; Nieren 543.

Halsey, J. T., 89. Ham, C. E., 216.

Hamburger, C., Amylolyse 185, 346.

Hamburger, H. J., Ionenlehre 41; Kolloide 169; Blutserum 187, 189-191; Blutkörperchenstroma 193, 220; Isotonie 193; Permeabilität der Bluthörperchen 195, 196, der Muskeln 466; Leukozyten 220; Blutalkaleszenz 187, 223, 224; Lymphbildung 255, 256; Aszitesflüssigkeit 264; Darmsaft 378, 379; Enterokinase 384; Resorption 428.

Hamburger, E W., 326.

Hammarsten, O., Chymosin 13; Globuline 46, 179-181, 183; Nukleoalbumin 48; Muzinsubstanzen 66, 67, 69, 510; Helikoproteid 71; Nukleoproteide 110, 282, 382; Protoplasma 142; Fibrinogen, Fibrin und Blutgerinnung 173, 177, 183, 229; Fibringlobulin 177, 183; Serumalbumin 182, 183; Blutplasma und Serum, Zusammensetzung 188; Hämatoporphyrin 215, 649; Kasein 179, 521, Gerinnung mit Lab 521; Lymphgase 251, 701; Transsudate 259, 261-264; Synovia 266; Kohlehydratvorrat 295; Gallenmuzin 311; Gallensäuren 314, 315, 319; Seymnolschwefelsäuren 311; Dehydrocholsaure 316; Gallen verschiedener Tiere 308. 314, 316, 319, 329; Gallenfarbstoffreaktion 323, 652; Cholohämatin 325; Menschengalle 327, 328; Phosphatide 326, 329; Harnstoff in der Galle 326, 549; Speichel 346; Anti-chymosin 362; Pankreasinfusionen 391; Pseudomuzin 501, 502; Barscheier 505, 510; Laktoprotein 524; Harneiweiss 644; Phenylhydrazinprobe 657.

Hammerbacher, F., 348.

Hammerl, H., 409.

Hammerschlag, A., 222.

Hanriot, M., Enzyme 13; Lipasen 17, 185, 186; Diabetes 301; Respirations quotient 447; Respiration 712, 721.

Hansen, C., Lezithin 145; Eiweissregeneration 417, 418; Fettgewebe 442; Dotterfett 506; Milchfett 539.

Hansen, W., 132. Hardy, W. B., 169.

Harley, G., 600.

Harley, V., Leber und Blutzucker 297; Darmfäulnis 402; Pankreas 419, 426; Dickdarm 427; Urobilin 603.

Harms, H., 437.

Harnack, E., Aschefreies Eiweiss 39; Jodospongin 82; Blutfarbstoffe 205, 207; Hydramnion 514; Oxalsäurevergiftung 592; Harnschwefel 610: Abbau halogensubstituierter Methane 630; Gallus- und Gerbsäure 636.

Harris, J. F., Eiweissstickstoff 28; Nukleinsäuren 152, 156; Pyrimidinbasen 152, 156. Hart, E, Eiweissstickstoff 28; Albumosen 56; Histidin 99; Hexonbasen 100.

Hart, A. S., Elastin 75, 76.

Hartogh, 307.

Hartung, C, 510. Hartwell, J. A., 53.

Harvey, W., Diatkuren 770, 771. Hasebroek, K., Lezithin 147, 404; Perikardialflüssigkeit 261; Verdauungsprodukte

Haskins, H. D., Urein 563; Karbaminsäure 563.

Haslam, H. C., Aussalzen von Eiweissstoffen 39, 179, 181; Albumosen 56, 60.

Hasselbalch, K. A., Bebrütung des Eies 511. 512; Sauerstoffaufnahme 704; Sauerstoffspannung 710. Hauff, 535.

Hausmann, W., Stickstoff in Proteinsub-stanzen 28, 78; Koprosterin 338; Cholesterin

Hawk, P. B., Knochen 436; Wasser und Stoffwechsel 753.

Hay, M., 263.

Haycraft, J. B., Eiweisskoagulation 41; Blutgerinnung 171, 226; Diabetes 301; Biliverdin 324; Gallensäureprobe 651.

Hayem, G., Hämatoblasten 221; Perniziöse Anämie 247; Salzsäurebestimmung 377.

Hedenius, J., Muskelmagen 75; Gallenfarbstoff 325.

Hedin, S. G., Elastin 75; Proteinhydrolyse 78; Hexonbasen 96,98-100; Blutkörperchen 193, 195; Blutanalyse 236; Hämatokrit 236; Lienasen 274; Trypsinwirkung 393; Muskelenzyme 455.

Hédon, E., Pankreasdiabetes 302; Resorption von Zucker 420, von Fett 426.

Heffter, A., Leber 283; Muskel, Reaktion 448, 467; Milchsäure 464, 470; Hyposulfite im Harne 611; Körperfreinde Stoffe im Harne 628; Hippursäuresynthese 634. Heger, P., 280.

Heidenhain, M., 44.

Heidenhain, R., Lymphe 250, 254—256; Transsudate 258; Gallenabsonderung 308, 309; Speichel 342, 348, 349; Magen 350, 351, 364, 365; Pylorussekret 366; Pankreas und dessen Sekret 382, 383; Trypsin 386, 391; Eiweissregeneration 416; Zuckerresorption 421; Glatte Muskeln 478, 479; Milch 538.

Heilner, E., 753.

Heinemann, H. N., 475. Heintz, W., Fett 134; Milchsäure 461; Harnsäurebestimmung 570, 577.

Heiss, E., 440.

Heitzmann, C., 440.

Hekma, E., Darmsaft 378-380; Enterokinase 384; Trypsinogen 386.

Hele, T. Sh., 598.

Helier, H., 608.

Heller, Fl., Eiweissprobe 42, 640; Uroxanthin 591; Harnfarbstoffe 600; Blutprobe 648; Harnsteine 682.

Helm, 350.

Helmholtz, H., 472. Hellwig, glatte Muskelu 478, 479.

Hemmeter, J. C., 408.

Henderson, Y., Eiweissstickstoff 28; Eiweissregeneration 417.

Henkel, Th., 519. Henneberg, W., 398. Henninger, A., 60.

Henocque, A., 218. Henri, V., Enzyme 13, 15; Oxyhämoglobin 200,

Henriques. R., 139.

Henriques, V., Lezithin 145; Lezithin-zucker 184; Blut, reduz. Substanz 240; Eiweissregeneration 417, 418; Fettgewebe 442; Dotterfett 506; Milehfett 539; Blutgase 696; Lungen, Oxydation 703.

Hensen, V., Lymphe 253; Lymphgase 701. Henze, M., Gorgonin 82; Jodgorgosaure 82; Asparaginsaure 88; Hamozyanin 218; Kupfer bei Kephalopoden 287; Spongusterin 338; Muskelextraktstoffe 456; Oktopodenmuskeln 479.

Hepiner, F. K., 328.

l'Heritier, 535,

Herlant, L., Nukleinsäuren 154-156.

Hermann, L., Muskelarbeit 9, 468; Hämoglobin im Hungern 244; Kotbildung 409; Muskelstarre 468; Allantoin 583.

Heron, J., Amylolyse 129, 346; Invertin im Darme 379.

Herrmann, Aug., Trypsin 394; Harnsäure 570.

Herrmann, E., 166,

Herter, E., Speichel 348; Ätherschwefel-säuren 588, 590, 636; Oxybenzoësäuren 634; Sauerstoffspanning 705.

Herth, R., Albumosen und Peptone 52, 60. Hervieux, Ch., Indel und Indikan 186, 592-594; Skatelret und Ureresein 599; Uroerythrin 607.

Herzen, A., Milz und Verdauung 275; Magensaftabsonderung 351; Ladungstheorie 365, 386; Pankreassaft 385, 386.

Herzfeld, A., 107. Herzog, R. O., Zymasen 11; Histidin 99.

Hesse, A., 297.

Heiper, J., Hamin 211; Hamopyrrol 214. Heubner, O., Kasein, Ausnutzung 532; Saugling, Stoffwechsel 752. Heubner, W., Fibrinogen 177; Mytolin 453.

Heuse, E., 692.

Hewlett, A. W., 428. Hewlett, R. T., 41. Hewson, W., 226. Heymann, F., Pseudomuzin 501, 502.

Heymans, J. F., 482.

Heynsius, A., Aussalzen von Eiweiss 51; Bilizyanin 323, 325.

Hiestand, O., 778.

Hilbert, P., 632.

Hildebrandt, H., Oxalsaure 582; Amino-benzoësäure 634; Glukuronsäurepaarungen 637.

Hildebrandt, P., Milchdruse 515, 538; Glokuronsäurepaarung 609.

Hildesheim, 763.

Hilger, 69.

Hilger, A., 459.

Hiller, E., 438.

Hirsch, Rahel, Glykolyse 304; Aminosauren im Harne 613.

Hirschberg, A., 221. Hirschfeld, E., 372.

Hirschfeld, F., Arbeit und Stickstoffaus-scheidung 472; Harnsaure 569; Azetonkörper 668; Stoffweelsel, Eiweissumsatz 738, 749, 765; Nahrungsbedarf 769.

Hirschfeld, H. 642. Hirschl, J. A., 657.

Hirschler, A., Fäulnisvorgänge im Darme 406, 407, 588; Ätherschwefelsäuren 588, His, W., 435. His, W., jr., Purinbasen 164; Harnsäure 575;

Pyridin 638.

Hlasiwetz, H., Proteinstoffe 30; Amino-säuren 87, 88, 91. Hechhaus, H., 245. Hoeber, R., Kolloide 169; osmotischer Druck

190; Alkaleszenzbestimmung 192; Permeabilität der Blutkörperchen 195, 196, der Muskeln 466; Resorption 428; Harnaziditat 546, 547.

Höne, J., 650.

Hofbauer, L., 345.

van't Hoff, J. 6.

Hoffmann, A., 586. Hoffmann, F. A., Transsudate 259, 262; Annsarkafiüssigkeit 266; Blutzucker 297, 298; Diabetes 300.

Hoffmann, J., 545. Hoffmann, P., 624. Hofmann, Tyrosinprobe 90.

Holmann, Fr., Fett und Fettbildung 442 his 444.

Hofmann, K. B., Muskeln 476; Gehirn 487. Hofmeister, F., Zellenzyme 24; Eiweissstickstoff 28; Halogeneiweiss 31; Glukos-amin im Eiweiss 33; Aminosauren, Verkuppelung 35; Enteiweissung 45; Synalhumose 56; Kollagen 77; Leim 80; Serumglobalin 179, 181; Eiter 268; Magenbewegungen 366; Eiweissresorption 415, 416; Assimilationsgrenze 420; Ovalbumin 508; Eiweisskristallisation 508, 509; Harnstoff bildung 554; Kreatinin 565; Globulin im Harne 645; Milchzucker 665.

Hofmeister, V., Magenverdauung 370; Zel-lulose 398; Eiweissresorption 414.

Holde, D., 132.

Holmgren, E. S., Submaxillarisdruse 341; Phenylhydrazinprobe 657.

Holmgren, Fr., Blutgase 696; Kohlensäure-ausscheidung 709.

Holingren, J., Muskelstroma 449, 452.

v. Holst, G., Muzine 67, 266; Transsudate 259,

v. Hoogenhuyze, C. J., Kreatinin 564, 567.

Hooker, D., 256. Hopkins, F. G., Halogeneiweiss 31; Reaktion von Adamkiewicz 43; Trypthophan 102, 103; Eiweisskristallisation 183, 508, 509; Harnsäure 569, 578; Urobilin 602, 604, 605; Schmetterlinge 689. Hoppe-Seyler, F., Oxydationen 3; Spaltungsprozesse 5; Eiweissstoffe 37, 48; Proteide 65; Kollagen 77; Protoplasma 142, 145, 148, 149; Lezithine 144, 145, 147; Glykogen 148, 288; Cholesterin 149; Nuklein 150; Xanthin 160; Blutplasma 187; Blutkörperchen 195, 219; Blutfarbsteffe 196, 197, 198, 202, 204—210, 213, 214, 217; Urobilinoide 214, 602; Blutanalyse 237; Chylus 252; Perikardialflüssigkeit 261; Eiter 267—269; Zerebrin 268; Struma 276; Galle 327, 330; Exkretin 410; Knorpel 435; Knochen und Zähne 438, 441; Milchsäuren 462, 464, 471, 607; Retina 490; Ovoviteline 48, 504; Kasein 519; Milch 527; Gallensäuren im Harn 651; Inosit 667; Chitosan 686; Hauttalg 689; Respirationsapparat 711, 721. Hoppe-Seyler, G., Blutfarbstoff bestimmung 217; Ausscheidung von Phenol 589, von Indexyl 592-594; Urobilin 603, 606. Horbaczewski, J., Keratin 73; Elastin 75, 76; Glutaminsäure 88; Purinbasen 159, 160; Harnsäure 568, Entstehung 275, 570, 571; Urostealith 681; Stoffwechsel 738, Hornborg, A. J., Magensaft 353, 354. Horne, R. M., 171. Horodynski, W., 240. Hougardy, A., 181. Howell, W. H., 465. Huber, A., Blutgerinnung 171; Fibrinolyse 174; Leberdiastase 296. Huebner, R., 403. Hueck, W., 405. Hüfner, G., Leuzin 85; Blutfarbstoffe 198, 199, 203—206, 209, 218; Spektrophotometrie 218; Dissoziation des Oxyhamoglobins 199, 703; Glykocholsäure 314; Galle 314; Vogelei, Gase 510; Harnstoff bestimmung 563; Sauerstoffspannung 705; Schwimmblase, Gase 710. Hürthle, K., 184. Hugounenq, L., Biliverdin 325; Hämatogen 504; Asche von Kind und Milch 536. Huiskamp, W., Fibrinogen und Fibrinbildung 173, 174, 176, 177; Nukleoproteide 178, 271, 272; Thymushiston 271, 272. Hultgren, E. O., Nährstoffe, Ausnutzung 418, 422; Blinddarm 428; Kostsätze 763, 767. Humnicki, V., Koprosterine 338. Hundeshagen, F., Hornschwämme 82; Lezithin 144. Hupfer, Fr., 586. Huppert, H., Verdauungsprodukte 55; Gly-

Eiweissbestimmung 645; Laiose 665; Azetonbestimmung 673. Hurtley, W. H., 599. Husson, 541. Hybbinette, 8., 607. lde, 459. Ignatowski, A., 675, Ikeda, K., 14. Inagaki, C., 181. Inoko, Y., 198. Inouye, K., Darmnukleinsäure 152, 154; Zytosin 165; Milchsäure im Harne 607. Inouye, Z., 364. Irisawa, T., Milchsäure 241, 607. Ito, M., 642. Iversen, A., Prostata, Sekret 497, Konkremente 499, Iwanoff, 619. Iwanoff, L., Nukleasen 153, 395. Jaarsveld, G. J., 587. Jablonsky, J., 387. Jackson, H. C., Milchsäurebildung 463; Kynurensäure 600. Jacobsen, A., 184. Jacobsen, O., Menschengalle 327, 328; Verhalten aromatischer Substanzen im Körper Jacobson, J., 20. Jacoby, M., Oxydationsenzyme 8, 18; Autolyse 22, 281, 712; Phosphorvergiftung, Blut 173, 175; Harnsäureabbau 574. Jacubowitsch, 348. Jaeckle, H., Menschenfett 132, 134, 442; Fettbestimmung 137; Lipome 443. Jäderholm, A., Blutfarbstoffe 204, 209. Jaeger, A., 710. Jaffa, M. E., Kostsätze 767, 769. Jaffé, M., Ornithin und Ornithursäure 97. 634; Gallenfarbstoffe 323; Kreatin 457; Phenylsemikarbazid 557; Urethan 563; Kreatinin 566, 567; Harnsäure 572, 575; Harnindikan 591-593, 595; Kynurensäure 600; Urobilin 410, 600, 602, 603, 605; Verhalten aromatischer Substanzen 632, 634

v. Jaksch, R., Blutalkeszenz 222; Harnatoff im Blute 240; Gehirn 481; Harn, Stickstoffverteilung 550, flüchtige Fettsäuren 607; Melanin 650; Phenylhydrazinproben 657; Pentosure 666; Azeton 668.

bis 637; Furfurol 635, 636; Thiophensäure

Jakowsky, M., 400. Jalowetz, E., 125.

Jamieson, G. S., 82. Jantzen, F. 539.

636.

Jaquet, A., Oxydationsenzyme 8; Hämoglobin 198; Blutfarbstoffbestimmung 218. Jastrowitz, M., Pentosen 110, 665.

kogen 221, 289; Gallenfarbstoffreaktion 323,

651; Pepsinbestimmung 358; Fleisch 478;

Harnstoff 556; Uroleuzinsäure 599; Harn,

Jelinek, J., Gärung 21, 462. Jensen, P., 460. Jerome, W. Smith, 611. Jesner, S., 493. Joachim, Jul., Serumglobulin 179; Transsudate 259, 262, 264. Jodlbauer, 437. Johansson, J. E., Serumalbumin 182; Stoffund Gaswechsel 475, 759-762, 768. Johnson, E. G., Chymosin 362. Johnson, St, Kreatinin 564-566. Johnson, T. B., Tritikonukleinsaure 156. Zytosin 165. Jolin, S., Schweinegalle 314; Ammoniakausscheidung 623. Jolles, A., Blutkatalaso 20; Eiweiss, Oxy-dation 33; Eisenbestimmung 217; Gallenfarbstoff 322, 652; Milch 534; Urometer 548; Harnsäure 578; Urobiline 602; Harn, Eisen 624, Eiweiss 641, Nukleohiston 646. Joly, 541. Jolyet, 696. Jones, W., Autolyse 23; Nukleoproteide 73; Nukleinsäuren 153; Enzyme der Nukleinbasen 159, 274, 571, 572, 780; Thymin 165; Nuklease 272; Thymus 272; Milz und Harnsäure 274, 275. de Jonge, D., 691. Jorissen, W. P., 6. Jornara, D., 691. Josephsohn, A., 600. Jowett, H. A. D, 279. Jünger, E., 319. Jungfleisch, E., 461. Justus, J., 166. Juvalta, N., 632.

Kalberlah, F., 669. Kanitz, A., Steapsin 390; Trypsin 393. Kareff, N., 173. Kast, A., Darmfäulnis 407; Harnschwefel 610; Chlorausscheidung 615; Halogensubstituierte Methane 630; Abbau schwefelhaltiger Substauzen 630; Schweiss 692, 693. Kastle, J. H., Enzyme 7, 8, 17. Katsuyama, K., Milchsäure 241, 462; Inanition 730. Katz, A., 603. Katz, J., 478. Katzenstein, A., 629. Katzenstein, G., 759. Kauder, G., Globulin 181; Serumalbumin 181. Kaufmann, M., Glykogen 295; Blutzucker 297; Zuckerbildung aus Fett 307; Fettbildung 445-447; Respirationsquotient 447; Muskel, Harnstoff 456, Zuckerverbrauch 470; Harnstoffbildung 555; Stoffwechseluntersuchungen, methodisches 723. Kaufmann, M. (Frankfurt), Harnpurine 579.

Kaufmann, Martin, Hunger, Eiweisszer-

setzung 729; Leim, Nährwert 745.

Kaup, J., 473.

| Kausch, W., 294. Keller, A., 613 Keller, W., 634. Kellner, O., Nährstoffe, Ausnutzung 418: Arbeit und Eiweiss 472; Asparagin 746; Kostsätze 763. Kelly, A., Muskelextraktstoffe 456; Chitin 685. Kermauner, F., 409. Kerner, G., 565. Kiliani, H., 105. Kirschmann, J., 745. Kirk, R., 599. Kisch, F., 780. Kishi, K., 278. Kistermann, C., 657. Kitagawa, F., 780. Kjeldahl, J., Stickstoff bestimmung 557, 558. Klages, A., 319. v. Klaveren, H. K. L., 208. Klecki, K., 409. Kleine, F., Harnschwefel 610; Formanilid 632. Kleine, G., 623. Klemensiewicz, R., Magen, Säurebildung 364; Pylorussekret 365, 366. Klemperer, G., Chymosin 362; Urochrom 601; Oxalsaure, Verhalten 628; Eiweissstoffwechsel 738, 749, 765. af Klercker, O., 564. Klingemann, F., 540. Klingenberg, K., 632. Klug, F., Tryptophan 102; Pepsin und Pseudopepsin 355; Verdauungsprodukte 361; Trypsin 391; Phosphorsäureausscheidung 619. v. Knaffl-Lenz, E., 287. Knapp, K., Zuckerprobe 116; Zuckerbestimmung 659, 661, 662 v. Knieriem, W., Zelluloseverdauung 398; Harnstoffbildung 551, 552; Harnsäurebildung 572. Knöpfelmacher, W., Menschenfett 132, 442. Knoop. F., Histidin 99; Methylimidazol 108; Albumosen im Blut 183, 415; Eiweissregeneration 416; Abbau aromatischer Substanzen 632, 633. Knop, W., 563. Kobert, H. U., 197. Kobert, R., Hämolyse 194; Zyanmethämo-globin 205; Harneisen 624; Melanine 687. Kobrak, E., 532. Koch, W., Lezithane und Lezithin 146, 148, 489, 780; Neurokeratin 481; Protagon 483; Kephalin 486, 487, 489; Cholesterin 481; Gehirnanalysen 489; Milch 533. Kocher, Th., 277. Kochs, W., Ätherschwefelsäuren 280, Hippursăure 586. Köbner, 321. Koefoed, E., 519. Köhler, A., Fleisch 478, Kalorienwert 726; Asparagin 746. König, J., Muskel 477; Milch 528-530. 538; Nahrungsmittel 772.

Köppe, H., Blutkörperchen 193-196, 220, Volumenbestimmung 237; Isotonie 193; Hämolyse 194; Salzsäureabsonderung 364. Köster, H., 522. Koettgen, E., 491.

Kohlrausch, Fr., 191.

Kolisch, R., Blut 240; Kreatinin 568; Harnhiston 646.

Koraen, G., Muskelarbeit 475; Nahrung und Stoffwechsel 762.

v. Koranyi, A., Blut 224; osmot. Druck 256.

Korkunoff, A., 738.

Korn, A., 358.

Korndörfer, G., 456.

Korowin, 388.

Kossel, A., Eiweissstickstoff 28; Proteinhydrolyse 30, 78; Arginase 36, 96, 551; Protamine 59, 62—64, 84, 96, 98, 499; Histone 62, 63, 96; Nukleoproteide 72; Aminovaleriansäure 84, Serin 95; Hexonbasen 96, 98-100; α-Prolin 101; Saponifikation 136; Zelle 141, 143; Nukleohiston 143, 270; Nukleinsäuren 152-156, 499; Pyrimidinbasen 152, 164-166; Plasminsäure 156; Purinbasen 152, 156, 158, 161 bis 164, 272, 284, 382, 456; Hämoglobin 198; Blutplättchen 221; Zerebroside 268, 483-486; Protagon 482, 483; Ichthulin

Kossler, A., Phenolbestimmung 589, 590. Kostin, S., 206.

Kostytschew, S., Nukleinsäure 154, 155. Kotake, Y., Darmnukleinsäure 152, 154; Zytosin 165; Vanillin 634. Kotliar, E., 280.

Kowalewsky, K., Verdauungsprodukte 54; Harnsaure 572.

Kowarski, A., 456. Kramm, W., 566.

Kranenburg, W. R. H., 364.

Krarup, J. C., 761. Kratter, Jul., 444.

Kraus, Fr., Fettleber 283; Aminosäuren und Kohlehydratbildung 306.

Krauss, E., 594. Krawkow, N. P., Amyloid 70, 71, 432; Chitin 685, 686.

Krehl, L., 646.

Kreis, H., 132.

Kresteff, S., 366. Kreusler, W., Proteinsubstanzen 30, 33.

Kreuzhage, C., 472.

Krieger, H., Eiweissstoffe 39; Serumalbumin 181, 183; Phosphaturie 619.

Krimberg, R., 458.

Kröber, E., 111.

Krönig, B., 168.

Krogh, A., Sauerstoff im Blute 703, 704, 710. Kronecker, F., 587.

Krüger, A., Proteinschwefel 29; Leim 79; Dextrine 129.

Krüger, Fr., Eiweissdenaturierung 41; Hämoglobin 201; Leukozyten 220; Blut 220, 241, 242; Milz 274; Leber 286; Speichel, Rhodan 344; Darmsaft 378.

Krüger, M., Saponifikation 136; Alloxurbasen 156, 159, 163, in Fäzes 409, in Harn 578-581; Ammoniak 623.

Krüger, Th. R., Pepton 58, 80; Phosphorfleischsäure 458, 475.

Krug, B., 751.

Krukenberg, F. C. W., Hyalogene 69; Keratinalbumosen 74; Skeletine 81, 82; Lipochrome 187; Hämerythrin 219; Muskelextraktstoffe 456, 457; Vogelei 510; Urostealith 681; Vogelfedern 689.

Krummacher, O., Fettbestimmung 137; Arbeit, Stoffwechsel 472; Verbrennungs-wärme 727; Leim, Nährwert 745.

Krumbholz, C. J., 423. Kübel, F., Speichel 346, 347.

Kühling, O., Verhalten aromat. Substanzen 635 - 637.

Kühne, W., Enzyme 10; Albumosen und Peptone 51-60, 360; Leim 79; Tyrosin 89; Paraglobulin 178; Hämatoidin und Lutein 216; Glykogen 288; Magenverdauung 368, 372; Pankreas und dessen Enzyme 387-391, 395, 396; Fettemulsion 423; Muskeleiweissstoffe 449, 450; glatte Muskeln 478, 479; Neurokeratin 73, 481, 490; Augenpigmente 491, 492; Linse 494; Corpora lutea 499.

Külz, C., 260.

Külz, E., Zystin 92; Pentosen 110, 665; Amylolyse 125, 346, 389; Glykogen 288, 291, 292, 295; Diabetes 299, 301; Magensaft 364; Muskelarbeit 470; Milchgase 534; gepaarte Glukuronsäuren 631, 637; Oxybuttersäure 673.

Külz, R., Methämoglobin 204; Glykogenbestimmung 290; Speichelgase 343, 701.

Kueny, L., 117.

Küster, W., Blutfarbstoffe 209-212; Hämatinsäuren 210, 321; Hämopyrrol 214; Gallenfarbstoffe 210, 321, 322, 324, 325.

Kuhn, 493.

Kuliabko, A., Pankreas 303, 382; Urein 563.

Kumagawa, M., Fettbildung 445; Zuckerbestimmung 662; Eiweissumsatz 738, 749,

Kunkel, A. J., Arsen 166; Kohlenoxydblutprobe 206; Eisenpräparate 245; Eisen und Galle 326, 333; Harneisen 624.

Kuprianow, J., 461. Kurajeff, D., Halogeneiweiss 31; Plastein 57; Protamin 63; Tryptophan 102.

Kurbatoff, D., 136.

Kurpjuweit, O., 408.

Kusmine, K., 256.

Kutscher, Fr., Eiweissstickstoff 28; Verdauungsprodukte 55, 57; Histone 62, 63, 88, 89; Proteinhydrolyse 78, 88, 89; Hexonbasen 96-100; Nukleinsäure 155; Martamsäure 155; Zytosin 166; Thymin 272; Erepsin 380; Guanidin 395; Cholin 395;

Darminhalt 401; Eiweissresorption 414; Fleischextraktbasen 458; Leim, Oxydation 582; Neurin 614.

Kuwschinski, P., 387.

Kyes, P., Lezithin 146, bei Hamolyse 194,

Laache, S., 247. v. Lunz, J., 73.

Laidlaw, P. P., Bluttarbstoff 216; Turssin

Lanceraux, 302.

Landauer, A., Galle und Fäulnis 406; Wasser und Stoffwechsel 733, 753.

Landergren, E., Nährstoffe, Ausnutzung 418, 422; Stoffwechsel 729, 738, 748; Zucker-bildung 748; Kostsåtze 763, 767.

Landois, L., Stromafibrin 195; Transfusion 248.

Landolt, H., 687.

Landwehr, H., Tierisches Gummi 67, 526,

Lang, G., 645.

Lang, J., Taurin 95; Lymphe 253.

Lung, S., Desamidierung 306; Milchanurebildung 572; Nitrile 686, de Lange, C., Milch 584, 536.

Langendorff, O., 465.

Langer, L., 134.

Langgaard, A., 531. Langhaus, Th., 216. Langley, J. N., Speichel 346, 349; Propersin 365; Magendrüsenzellen 365.

Langstein, L., Kohlehydrat aus Protein-substanzen 33, 66, 180, 182, 507, 508; Verdauungsprodukte 54, 57; Skatosin 103; Albumosen in Blut 183, 415; Reststickstoff 183; Serum 188; Aminosauren, Desamidierung 306; Ovoglobulin 507, 508; Ovalbumin 508; Ovomukoid 509; Alkaptonurie 597, 599; Kynurensäure 599; Harnquotient 626, 719; Milchzucker im Harne 605,

Lankester, E. R., 219. Lannois, E., Resorption von Zucker 420; Cerumen 690.

Lapicque, L., Milz 274; Leber 285, 286; Kostsatze 767

Lappe, J., 379.

Laptschinsky, M., 494.

Laqueur, E., Kasein und Labgerinnung 520 bis 522; Parakasein 322; Lipase 779.

Larin, A. M., 359, Lassaigne, J. L., 583.

Lassar, O., 223.

Lassar Cohn, Gallensauren 316, 318; Menschengalle 319; Myristinsaure in Galle 326.

Latarjet, A., 353.

Latham, 4. Latschenberger, J., Blut 170; Gallenfarbstoffe 331, 332; Lebereisen 383; Elweissresorption 413,

Lutschinoff, P., Gallensauren 317, 318.

Laulanie. F., Respir-Quotient 447; Arbeit und Zuckerverbrauch 475, 760.

de Laval, G., 528.

Laves, E., Diabetes 301; Milehfett 531.

Laves, M., 295.

Lawoisier, A. L., 758. Lawrow, D., Verdauungsprodukte 54; Histone 62; Histidin 99; Blutfarbstoffe 208; gepaarte Glukuronsäuren 637.

Lawrow, Maria, 57.

Lawes, 446.

Laxa, O., Kasein und Labgerinnung 512, 522.

Lazarus-Barlow, W. S., 256.

Lea, Sh., 347. Leathes, J. B., Milzautolyse 274; Fettbaldung 297; Albumosen, Resurption 415, 418; Ovarialflüssigkeit 501.

Lebedeff, A., Fettleber 283; Nahrungsfett 443.

Leclerc, A., 692,

Leconte, P., 352.

Ledderhose, G., Glukosamin 120; Chitin

Ledoux, A., 234.

van Leersum, E. C., Pentosen 112; gepaarte Glukuronsauren 122.

Legal, E., Indol 403; Azeton 670.

Lehmann, C., Fettbildung 446; Stoffwechsel bei Hunger 728 und Arbeit 759.

Lehmann, C. G., Speichel 348; Hühnereiweiss 507.

Lehmann, Fr., 694.

Lehmann, K. B., Hamorrhodin 207; Leichenwachs 444; Zuekerbestimmung 562.

Leichtenstern, O., Blut 243, 244,

Leick, 442.

Leipziger, R., 718.

Lelli, G., 481. Lemaire, F., Isomaltose 608 und Milchzucker im Harn 665,

Lemns, W., 519.

Leo, H., Fettleber 283; Dinbetes 301; Saure im Magensafte 376, 377; Fettdegeneration 444; Laiose 665; Stickatoffdefizit 717.

Lepage, L., 385. Lepine, R., gepaarte Glukuronsäuren 122.

184; Pentose 184; Virtueller Zucker 184; Glykolyse 185, 251, 303; Glykogen 291; Resorption 420; Harnschwefel 610, 611; Phosphorverbindangen in Harn 613; Harngifte 614; Maltose in Harn 666.

Lepinois, E., 614.

Lerch, 494.

Lesem, W., 483. Lesnik, M., 632.

Lesser, E. J., 417.

Lesser, K. A., 254. Leube, W., Harn 638; Schweise 692.

Leuchs. H., Serin 95; Oxypyrrolidinkarbonsaure 102; Glukosamin 107, 120.

Levene, P. A., Autolyse 22, 496; Pseudo-nukleinsäure 47; Albumosen 56; Schnenmusin 66, 429; Leimhydrolyse 78, 80, 776; Aminosäuren 83, 84; Nukleinsäuren | 152, 154, 156, 515, 778; Pyrimidinbasen 152, 164, 165, 395; Nukleoproteide 273, 480; Glukothionsäuren 273, 285, 432, 515; Phlorhizindiabetes 299; Trypsin 301;

Ichthulin 505; Dipeptid 776.

Levites, 8., 28. Levy, A. G., 222. Levy, H., 636.

Levy, Ludw, 455. Levy, M., 440.

Lewandowski, M. 413.

Lewin, Karl, Harnsäure und Hippursäure 386; Indikan 192,

Lewin, L., Hamoverdin 207; Hydrochinonschwefelsäure 591.

Lewinsky, J., 188.

Lewis, Th., 479. Lewy, B., 497.

Lewy, Benno, 226.

v. Leyden, E., 497.

v. d. Leyen, E., 592.

Lieben, A. Hämatoidin und Lutein 216, 499; Jodoformprobe 670.

Liebermann, C., Cholesterin 337; Vogeleischalen 510; Karminsaure 689.

Liebermann, L., Katalasen 20; Eiweiss und Säurebindung 39; Eiweisareaktion 43; Pseudonukleine 47, 151; Lezithalbumine 48, 350, 543; Fettbestimmung 138; Nukleine 150, 151; Magenschleimhaut 350; Eidotter 503, 505-507, 511, 512; Nieren 543; Guajak probe 647.

v. Liebig, J., Inosinsaure 155; Mineralstoffe 166; Fettbildung 446; Arbeit und Stoffwechsel 472, 474; Harnstoff 558; Kostsatze 763.

Lieblein, V., Wundsekret 266; Leber und Harnstoff bildung 554.

Liebrecht, A, 31.

Liebreich, O., Neurin 145; Protagon 482; Cholesterinfette 690,

Liepmann, W., 513. Lifschütz, J., Isocholesterin 338; Wollfett 691.

Likhatscheff, A., 636.

Lilienfeld, L., Histon 62, 270, 271; Nukleohiston 143, 270; Zellkern 143; Fi-brinferment und Blutgerinnung 176, 227 bis 229; Blutplättchen 221, 227; Thymus 272; Lenkonuklein 228, 270.

v. Limbeck, R., 223. Limpricht, H., 456.

Lindberger, W., Trypsinverdanung 304; Galle und Fäulnis 406.

Lindemann, L., 111.

v. Linden, M., 689. Lindvall, V., 73.

Lindvall, V., 73. Ling. A. B., 125.

Lingle, D. J., 465.

Linossier, G., 545.

Linser, P., Hauttalg 689, 690.

Lintner, C. J., 129.

Lintwarew, S. J., Pyloruareflex 368; Pankreussuft 384.

Lipliawsky, A., 672.

Lipp, A., 89.

Lippich, Fr., 563.

v. Lippmann, E. O., Enzyme 22; Tyrosia 90; Kohlehydrate 105.

Lister, J., 226.

Lloyd-Jones, E., 222.

Loeb, J., Ionenwirkungen 166, 168, 169; Muskeln 465; Stoffweehsel 760.

Loeb, L., Blutgerinnung 232, 235,

Loeb, W., Muskelarbeit 475; Kohlensaureassimilation 776.

Löbisch, W. F., Bilipurpurin 325; Bindegewebe 429,

Löbisch, Wilh., Milchdrüse 515; Kaseinbildung 538.

Löhlein, W., Pepsinbest. 358; Trypsinbest.

Lönnberg, J., Knorpel 434; Nieren 543.

Lönnquist, B., 778.

Lörcher, G., 362.

Loescheke, K., 289. Loevenhart, A. S., Enzyme 7, 17, 447.

Loew, O., Aktives Eiweiss 4; Katalysen 7, 20; Eiweissstickstoff 28; Eiweissstoffe 31, 35, 41, 50; Zuckersynthesen 114; Zellkern 167.

Loewenthal, W., 399,

Locwi, O., Phlorhizindiabetes 299; Zuckerbildung 307; Eiweissregeneration 417; Harnstoffbildung 552; Harnsäurebildung 571; Allantoin 584; gepaarte Glukuronsäuren 609; Phosphorstoffwechsel 617, 718.

Löwit, M., 227.

Loewy, A., Diamine 97, 98; Blutalkaleszenz 222; Höhenklima 246, 613, 761; Arbeit, Stoffwechsel 473, 759, 760; Aminosauren im Harne 613; Sauerstoffeufnahme und Druck 703, 704; Stoffwechsel 761. Lohmann, Lysin 98; Cholin 395; Neurin

614.

Lohnstein, Th., Urometer 548; Saecharo-meter 656, 664; Zuckerbest, 663.

Lohrisch, H., 398. Lombroso, 422.

London, E. S., Verdauung 371, 400, 401; Blut im Hunger 731.

Long, J. H., Kasein 520; Harnkoeffizient 626. Lorrain Smith, J., Chlorose 246; Blutmenge 248.

Lossen, F., 33.

Lubarsky, E., 138.

Luchsinger, B., Glykogen 291, 293; Schweiss 692.

Luciani, I., Hungern 244. 727.

Ludwig, C., Paeudohamoglobia 203; Gallenbereitung 331; Magenverdauung 370; Pan-kreussaft 383; Resorption von Eiweiss 414, 415, von Zucker 421; Blutgase 695, 696; Temperatur und Stoffwechsel 760.

Ludwig, E., Dermoidzvetenfett 138, 503;

Harnsäurebest, 577.

582; Neurin 614.

Kuwschinski, P., 387. Kyes, P., Lezithin 146, bei Hämolyse 194. Laache, S., 247. v. Laar, J., 73. Ladenburg, A., 497. Laidlaw, P. P., Blutfarbstoff 216; Turasin 689 Lanceraux, 302. Landauer, A., Galle und Fäulnis 406; Wasser und Stoffwechsel 733, 753. Landergren, E., Nährstoffe, Ausnutzung 418, 422; Stoffwechsel 729, 738, 748; Zuckerbildung 748; Kostaatze 763, 767. Landois, L., Stromafibrin 195; Transfusion 248. Landolt, H., 687. Landwehr, H., Tierisches Gummi 67, 526, 608. Lang, G., 645. Lang, J., Taurin 95; Lymphe 253. Lang, S., Desamidierung 306; Milchaurebildung 572; Nitrile 630. de Lange, C., Milch 584, 586. Langendorff, O., 465. Langer, L., 134. Languard, A., 581. Languard, Th., 216. Languard, J. N., Speichel 346, 349; Propepsin 365; Magendrüsenzellen 365. Langetein, L., Kohlehydrat aus Protein-substanzen 33, 66, 180, 182, 507, 508; Verdauungsprodukte 54, 57; Skatosin 103; Albumosen in Blut 183, 415; Reststickstoff 183; Serum 188; Aminosäuren, Desamidierung 306; Ovoglobulin 507, 508; Ovalbumin 508; Ovomukoid 509; Alkaptonurie 597, 599; Kynurensäure 599; Harnquotient 626, 719; Milchzucker im Harne 665. Lankester, E. R., 219. Lannois, E., Resorption von Zucker 420; Cerumen 690. Lapicque, L. Milz 274; Leber 285, 286; Kostsätze 767. Lappe, J., 379. Laptschinsky, M., 494. Laqueur, E., Kasein und Labgerinnung 520 bis 522; Parakasein 522; Lipase 779. Larin, A. M., 359. Lassaigne, J. L., 583. Lassar, O., 223. Lassar-Cohn, Gallensauren 316, 318; Menschengalle 319; Myristinsaure in Galle 326. Latarjet, A., 353. Latham, 4. Latschenberger, J., Blut 170; Gallenfarb-

stoffe 331, 332; Lebereisen 333; Eiweiss-

Latschinoff, P., Gallensäuren 317, 318.

resorption 413.

Darminhalt 401; Eiweissresorption 414;

Fleischextraktbasen 458; Leim, Oxydation

Laulanie, F., Respir-Quotient 447; Arbeit und Zuckerverbrauch 475, 760. de Laval, G., 528. Laves, E., Diabetes 301; Milchfett 531. Laves, M., 295. Lawoisier, A. L., 758. Lawrow, D., Verdauungsprodukte 54; Histone 62; Histidin 99; Blutfarbstoffe 208; gepaarte Glukuronsäuren 637. Lawrow, Maria, 57. Lawes, 446. Laxa, O., Kasein und Labgerinnung 512, 522. Lazarus-Barlow, W. S., 256. Lea, Sh., 347. Leathes, J. B., Milzautolyse 274; Fettbildung 297; Albumosen, Recorption 415, 418; Ovarialflüssigkeit 501. Lebedeff, A., Fettleber 283; Nahrungsfett 443. Leolerc, A., 692. Leconte, P., 352. Ledderhose, G., Glukosamin 190; Chitin 685. Ledoux, A., 234. van Leersum, E. C., Pentosen 112; gepaarte Glukuronsäuren 122. Legal, E., Indol 403; Aseton 670. Lehmann, C., Fettbildung 446; Stoffwechsel bei Hunger 728 und Arbeit 759. Lehmann, C. G., Speichel 348; Hühnereiweiss 507. Lehmann, Fr., 694. Lehmann, K. B., Hämorrhodin 207; Leichenwachs 444; Zuekerbestimmung 662. Leichtenstern, O., Blut 243, 244. Leick, 442. Leipziger, R., 718. Lelli, G., 481. Lemaire, F., Isomaltose 608 und Milchzucker im Harn 665. Lemus, W., 519. Leo, H., Fettleber 283; Diabetes 301; Säure im Magensafte 376, 377; Fettdegeneration 444; Laiose 665; Stickstoffdefizit 717. Lepage, L., 385. Lepine, R., gepaarte Glukuronsäuren 122. 184; Pentose 184; Virtueller Zucker 184; Glykolyse 185, 251, 303; Glykogen 291; Resorption 420; Harnschwefel 610, 611: Phosphorverbindungen in Harn 613; Harngifte 614; Maltose in Harn 666. Lepinois, E., 614. Lerch, 494. Lesem, W., 483. Lesnik, M., 632. Lesser, E. J., 417. Lesser, K. A., 254. Leube, W., Harn 638; Schweiss 692. Leuchs, H., Serin 95; Oxypyrrolidinkarbonsaure 102; Glukosamin 107, 120. Levene, P. A., Autolyse 22, 496; Pseudonukleinsäure 47; Albumosen 56; Schnenmuzin 66, 429; Leimhydrolyse 78, 80,

776; Aminosauren 83, 84; Nukleinsauren 152, 154, 156, 515, 778; Pyrimidinbasen 152, 164, 165. 395; Nukleoproteide 273, 480; Glukothionsturen 273, 285, 432, 515; Phlorhizindiabetes 299; T Ichthulin 505; Dipeptid 776. Trypsin 391; Levites, 8., 28. Levy, A. G., 222. Levy, H., 636. Levy, Ludw, 455. Levy, M., 440. Lewandowski, M. 413. Lewin, Karl, Harnsäure und Hippursäure 586; Indikan 192. Lewin, L., Hämoverdin 207; Hydrochinonschwefelsäure 591. Lewinsky, J., 188. Lewis, Th., 479. Lewy, B., 497. Lewy, Benno, 226. v. Leyden, E., 497. v. d. Leyen, E., 592. Lieben, A, Hämatoidin und Lutein 216. 499; Jodoformprobe 670. Liebermann, C., Cholesterin 337; Vogeleischalen 510; Karminsäure 689. Liebermann, L., Katalasen 20; Eiweiss und Säurebindung 39; Eiweisareaktion 43; Pseudonukleine 47, 151; Lezithalbumine 48, 350, 543; Fettbestimmung 138; Nukleine 150, 151; Magenschleimhaut 350; Eidotter 503, 505—507, 511, 512; Nieren 543; Guajakprobe 647. v. Liebig, J., Inosinsäure 155; Mineralstoffe 166; Fettbildung 446; Arbeit und Stoffwechsel 472, 474; Harnstoff 558; Kostsätze 763. Lieblein, V., Wundsekret 266; Leber und Harnstoff bildung 554. Liebrecht, A., 31. Liebreich, O., Neurin 145; Protagon 482; Cholesterinfette 690. Liepmann, W., 513. Lifschütz, J., Isocholesterin 338; Wollfett 691. Likhatscheff, A., 636. Lilienfeld, L., Histon 69, 270, 271; Nu-kleohiston 143, 270; Zellkern 143; Fibrinferment und Blutgerinnung 176, 227 bis 229; Blutplättchen 221, 227; Thymus 272; Leukonuklein 228, 270. v. Limbeck, B., 223. Limpricht, H., 456. Lindberger, W., Trypsinverdanung 394; Galle und Fäulnis 406. Lindemann, L., 111. v. Linden, M., 689. Lindvall, V., 73. Ling, A. R., 125. Lingle, D. J., 465. Linessier, G., 545. Lineer, P., Hauttalg 689, 690. Lintner, C. J., 129.

Lintwarew, S. J., Pylorusreflex 368; Pankreassaft 384. Lipliawsky, A., 672. Lipp, A., 89. Lippich, Fr., 563. v. Lippmann, E. O., Enzyme 22; Tyrosin 90; Kohlehydrate 105. Lister, J., 226. Lloyd-Jones, E., 222. Loeb, J., Ionenwirkungen 166, 168, 169; Muskeln 465; Stoffwechsel 760. Loeb, L., Blutgerinnung 232, 235. Loeb, W., Muskelarbeit 475; Kohlensäureassimilation 776. Löbisch, W. F., Bilipurpurin 325; Bindegewebe 429. Löbisch, Wilh., Milchdrüse 515; Kaseinbildung 538. Löhlein, W., Pepsinbest. 358; Trypsinbest. Lönnberg, J., Knorpel 434; Nieren 543. Lönnquist, B., 778. Lörcher, G., 362. Loeschcke, K., 289. Loevenhart, A. S., Enzyme 7, 17, 447. Loew, O., Aktives Eiweiss 4; Katalysen 7, 20; Eiweissstickstoff 28; Eiweissstoffe 31, 35, 41, 50; Zuckersynthesen 114; Zellkern 167. Loewenthal, W., 399. Loewi, O., Phlorhizindiabetes 299; Zuckerbildung 307; Eiweissregeneration 417; Harnstoffbildung 552; Harnsaurebildung 571; Allantoin 584; gepaarte Glukuronsäuren 609; Phosphorstoffwechsel 617, 718. Löwit, M., 227. Loewy, A., Diamine 97, 98; Blutalkalcazenz 222; Höhenklima 246, 613, 761; Arbeit, Stoffwechsel 473, 759, 760; Aminosäuren im Harne 618; Sauerstoffaufnahme und Druck 703, 704; Stoffwechsel 761. Lohmann, Lysin 98; Cholin 395; Neurin 614, Lohnstein, Th., Urometer 548; Saccharometer 656, 664; Zuckerbest. 663. Lohrisch, H., 398. Lombroso, 422. London, É. S., Verdauung 371, 400, 401; Blut im Hunger 731. Long, J. H., Kasein 520; Harnkoeffisient 626. Lorrain Smith, J., Chlorose 246; Blutmenge 248. Lossen, F., 33. Lubarsky, E., 138. Luchsinger, B., Glykogen 291, 293; Schweiss 692 Luciani, L., Hungern 244. 727. Ludwig, C., Preudohämoglobin 203; Gallenbereitung 831; Magenverdauung 370; Pankreassaft 383; Resorption von Kiweiss 414, 415, von Zucker 421; Blutgase 695, 696; Temperatur und Stoffwechsel 760. Ludwig, E., Dermoidsystenfett 138, 503; Harnsäurebest, 577.

Lücke, A., Hyalin 69, 686; Eiter 270; | Mandel, J. A., Nukleinsäuren 152, 154, 515, Benzoesäurereaktion 587. Lüdecke, K., Glyzerinphosphorsäure 145. Lüthje, H., Zuckerbildung 304-306; Oxal--äure 582. Lüttke, J., 377. Lukjanow, S., Galle 309, Hunger 731. Lummert, W., Fett 283; Fettbildung 446. Lunin, N.. Mineralstoffbedarf 735; künstliche Ernährung 738. Lusk, Gr., Phlorhizindiabetes 299, 463; Zuckerbildung 307; Laktose im Darme 419; Milchsäurebild. 463; Zuckergärung 665. Lussana, F., 296. Luther, E., 659. Luzzatto, A., 582. Maas, O., 50. Macallum, A. B., Kalium, Verteilung 167, 465; Eisenpräparate 245. Maccadam, J., 472. Mac Callum, J. B., 378. Macfadyen, A., Gärung 10; Darminhalt 400. v. Mach, W., 572. Mackay, J. C. H., 650. Macleod, J., Phosphorfleischsäure 458, 471; Karbaminsäure 563. Mac Munn, Ch. A., Hämatoporphyrin 213, 648, 689; Urobilinoide 214, 602; Echinochrom 219; Cholohämatin 325; Myohämatin 445; Tetronerythrin 689. Madsen, Th., 338. Maetzke, G., 401. Magnanini, G., 403. Magnier, 624. Magnus, G., 695. Magnus, R., 284. Magnus Levy, A., Thyreoidea 277; Leber 281; Diabetes 307; Fetthildung 446; Hippursäure 586; Flüchtige Fettsäuren in Harn 607; Bence Jones' Eiweiss 644; Azetonkörper 669, 673, 674; Respirationsversuche 712, 721, 723; Stoffwechsel 756, 757, 762. Maillard, L. C., 594. Maillard, M. L., 168. Majert, W., 497. Makris, C., 531. Malcolm, J., 617. Malengreau, F., Thymus und Nukleobiston 271, 272. Malfatti, H., Tryptophan 54; Purinbasen **5**81. Mall, F., 81. Mallievre, A., 398. Maly, R., Oxyprotsäuren 32; Peptone 60, 745; Gallenfarbstoffe 321-324; Hydro-bilirubin 321, 602, 603; Speichel 342; Salzsäuresekretion 365; Pankreassaft 388; Galle und Fäulnis 406; Luteine 506; Kreatinin 566. Manasse, A., 92. Manasse, P., 283. Manché, M., 470. Manchot, W., Oxydationen 6, 19.

778; Milsnukleoproteid 273; Glukothionsauren 273, 285, 515; Milchsaurebild 463; Milchdrüse 515; Phosphorverbindungen im Harn 613. Mandelstamm, E., 309. Manicardi. C., 459, Manning, T. D., 379. Mansfeld, G., 265. Maquenne, L., Stärke 126; Inosit 459. Marcet, Xanthin 159; Exkretin 410; Exkretolinsäure 410. Marchetti, G., 443. Marchlewski, L., Blatt- und Blutfarbstoffe 197, 214; Hämin 211, 212; Hämmopyrrol 214; Phylloerythrin und Cholohamatin 325. Marcus, E., Serumglobuline 178, 179. Marcuse, G., Phosphorstoffwechsel 718, 719. Marcuse, W., Glykogen 470; Milcheäurebild. 471. Mares, Fr., 570. Marfori, P., 628. Margulies, 657. Mark, H., 284. Marquardsen, E., 408. Marshall, J., 597. Martin, C. J., Fibrinbildung 176; Blutgerinnung 233. Martin, S. H., 398. Martius, F., 377. Martz, 690. Maschke, O., Eiweisskrist. 38; Kreatinin 565. Masius, J. B., Sterkobilin 321, 410. Masloff, A., 378. Massen, V., 553. Masuyama, M., 504. Mathieu, E., 696. Mathews, A., Arbacin 62; Protamine 63, 499; Lysin 98; Nukleinsäuren 154, 499; Ionenwirkungen 169; Fibrinogen 172. Matthes, M., Darminhalt 408; Harnpepsin 613; Harnhiston 646. Maurenbrecher, A. D., 113. Mauthner, J., Cholesterin 335; Asparagin, Nührwert 746. Maximowitsch, S., Serumalbumin 181, 182. May, R., 111. Mayer, Arth., 624. Mayer, J., 753. Mayer, L., 419. Mayer, Mart., 188. Mayer, P., Zystin 92-94; Mannosen 108, 109; gepaarte Glukuronsäuren 122, 184, 608, 609, 667; Oxalsäure 582; Indikan 592; Skatoxylglukuronsäure 595. Mayo-Robson, A. W., 308. Mays, K, Trypsin 391; Fuszin 492. Mazé, P., 21. Meara, F. S., 53. Medwedew, A., Oxydationen 8, 19; Glykocholsäure 313. v. Mehring, J., Urochloralsäure 122, 631; Blutzucker 184; Pfortaderblut 242, 420;

Glykogenbild. 292; Phlorhizindiabetes 298.

299; Pankreasdiabetes 301, 302; Amylolyse 345, 389; Eiweissassimilation 413; Zuckerresorption 421; Sarkosin 629; Azetonurie 670. Méhu, C., Pleuraflüssigkeit 262; Urobilin 604,

Meillère, G., 614. Meinert, C. A., Nährstoffe, Ausnutzung 418;

Kostsätze 763.

Meinertz, J., 284. Meisenheimer, J., Gärung 11, 21.

Meissl, E., 446.

Meissi, J., 514.

Meissi, Th., 514.

Meissener. G., Verdauungsprodukte 360; Eiklar 507; Harnstoffbild. 554; Allantoin 583; Hippursäure 585.

Meister, V., 554. Mendel, L. B., Lymphbildung 256; Alkohol 370; Trypsinogen 386; Eiweissresorption 413, 414; Muskelextraktstoffe 456; Harnsäure 574; Allantoin 583; Kynurensäure 600.

Mendes de Leon, M. A., 532.

Menzies, J. A., 205.

De Merejkowski, C., 689.

Mesernitzki, 504. Messinger, J., 673.

Mester, Br., Darmfäulnis 407; Indol und Skatol 595; Harnschwefel 610.

Mett, S., Pepsinbestimmung 358; Trypsinbestimmung 393.

Meyer, C., 286.

Mever, E., Blutfarbstoff und Galle 330; Alkaptonurie 597, 599; Nitrobenzol 634. Meyer, G., 418.

Meyer, H., Kamphoglukuronsäure 122; Adrenalinaubstanzen 279; Harnsäurebildung 572.

de Meyer, J., 303.

Michaelis, H., 186.

Michaelis, L., 186.

Michel, A., Serumalbumin 181—183. Micko, K., Exkremente 409; Kaseinresorption 719.

v. Middendorff, M., 242.

Miescher, F., Protamine 63, 65, 498: Nukleine 150, 152; Eiter 268, 269; Sperma 498, 499; Lachs, Stoffwechsel 737.

Milchner, R., 68.

Millon, M. E., Eiweissreaktion 43; Laktoprotein 524.

Mills, W., 582.

Milroy, J. A., 209.

Milroy, T. H., Nukleine 150; Phosphorstoffwechsel 617.

Minkowski, O., Blutalkaleszenz 223; Aszites 263; Glykogen 295; Blutzucker und Leber 297; Phlorhizindiabetes 298, 299; Pankreasdiabetes 301, 302; Gallenfarbstoffbildung 332-334; Fettresorption 422; Pankreas und Resorption 419, 426; Milchsäure 461, 572, 607; Harnsäure 572, 573; Allantoin 583; Histozym 587; Azetonkörper 670, 673, 674; Blut im Diabetes 701.

Mitjukoff, K., 501.

Mittelbach, F., Fibrinogen 173; Homogentisinsäure 599; Eiweissbestimmung 645. Miura, K., Blutzucker 184; Glykogenbildung 290; Darminvertase 379.

Miyamota, S., 356.

Mochizuki, J., 395. Modrzejewski, E, 71.

Möllenberg, R., 243.

Möller, J., 409.

Mörner, C. Th., Membranine 69. 435; Albumoid 75; Leim 77, 79, 80, 434, 435; Ichthylepidin 81; Tyrosinprobe 91; (tlaskörper 430, 492; Knorpelgewebe 431-434, 436; Kornea 435, 493; Knochen 437; Kristalllinse 493, 494; Ovomukoid 509; Perkaglobulin 511; Homogentisinsäure 599; Chlorbestimmung 617; Gallus- und Gerbsäure 636.

Mörner, K. A. H., Schwefel der Eiweissstoffe 29; Zystein und Zystin 29, 74, 92 bis 94; Thiomilchsäure 29, 74, 94; Proteinhydrolyse 30; Albuminate 50, 453; Tyrosin 89; Serumeiweissstoffe 170—182; Hämatin und Hämin 211, 212; Brandblasenflüssigkeit 265; Salzsäurebestimmung 377; Chondroitinschwefelsäure 432, 543, 616; Muskelfarbstoff 455; Harnstickstoff 549, 555; Harnstoffbestimmung 561, 562; Fettsäuren im Harne 607; Nubecula 613; Azetanilid 632; Eiweiss im Harne 638; Harnnukleoalbumin 645, 646; Melanine 650, 687; Gallensäuren im Harne 650.

Mohr, Fr., Reagenz auf Salzsäure 377;

Chlortitrierung 615.

Mohr, L., Zuckerbildung 307; Harnpurine 579; Oxalsaure 582. Mohr, P., 74.

Moitessier, J., Blutkatalase 20; Kohlenoxydmethämoglobin 207; Chlorverbindungen im Harne 614; Bence-Jones' Eiweiss 644.

Moleschott, J., 763.

Molisch, H., 117.

Moll, L., 47.

Monari, A., Kreatinin 457, 472; Muskel-arbeit 470, 472; Xanthokreatinin 568. Monéry, A., 432.

Montuori, A., 297.

Moor, Ovid, 563.

Moore, B., Galle und Fettsäuren 398, 423; Darmreaktion 408; Fettsynthese 422: Fettemulsion 423.

Moore, J., 115.

Moraczewski, W., Kotbildung 409; Kaseinverdauung 523; Diabetes 592.

Morat, J., Arbeit und Kohlehydrate 470.

Morawitz, P., Blutgerinnung 227, 230-232, 234; Leichenblut 235; Albumosennachweis 643.

Morax, V., 588.

Moreau, A., 709.

Moreau, J., 129.

Morel, A., Fibrinogen 173; Blutlipase 185; Hämatogen 504.

Morgen, A., 538. Morgenroth, J., Antichymosin 26, 862. Mori, Y., Nährstoffe, Ausnutzung 418; Kostsätze 763.

Moriggia, A., 692.

Morishima, K., Leber 281; Milchsäure 463. Moritz (München), 366.

Moritz, F., Transsudate 259; Phlorhisindiabetes 299; alimentare Glykosurie 299.

Moriya, G., Milchsäure 461, 492.

Morkowin, N., 63.

Morochowetz, L., 431. Morris, G. H., Gärung 10; Isomaltose 125; Amylolyse 129,

Moscatelli, R., Aszites 260, 264; Milchsäure 471, 607.

Mosen, R., 221.

Mosse, M., Pseudochylöse Ergüsse 263; Blutzucker 297, 470; Säurebildung Magen 364; Ätherschwefelsäuren 588.

Mott, F. W., Zerebrospinalflüssigkeit 265, 490; Nervensystem, Krankheiten 490.

Mouneyrat, A., 102. Mühle, P., 58.

Mühsam, J., 241.

Müller, Erich, Zelluloseverdauung 398.

Müller, Ernst, Gallensäuren 313, 315, 317, 319.

Müller, Franz, Höhenklima 246, 761.

Müller, Friedrich, Autolyse von pneumon. Infiltration 24, 269, 712; Glukosamin aus Proteinsubstanzen 33, 66-68, 501; Schleimhautmuzin 67; Hungern (Indikan) 405; Fettresorption 425, 426; Ätherschwefelsäuren 508; Urobilin 603, 606; Harnschwefel 610, 611; Anilin, Abbau 632; Azetonkörper 668; Kotstickstoff 717.

Müller, Johannes, Arbeit und Zuckerverbrauch 470; Eidotterenzyme 504.

Müller, Julius, 590.

Müller, M., 459.

Müller, Paul, Albumosen 60; Koprosterin 338; Exkremente 409; Kasein, Ausnutzung 532, 719.

Müller, Paul Th., Fibrinogen 172, 173, 189; Knochenmark 172, 438.

Müller, W., Zerebrin 484, 486.

Müntz, A., 540.

Münzer, E., Harnstoffbildung 552; Leber und Harnstickstoff 555.

Müther, A., 113.

Muirhead, A., 553.

Mulder, G. J., 73.

Munk, H., 277. Munk, J., Chylus und Lymphe 251-254; Rhodan 344, 345, 610; Darminhalt 408; Resorption von Eiweiss 414, 415, von Zucker 421, von Fett 424, 425, 428; Fettsynthese und Fettbildung 422, 443, 446; glatte Muskeln 479; Milch 527; Harnstoffbildung 552; Phenolausscheidung 589; Arbeit und Stoffumsatz 472, 619; Gallenfarbstoffreaktion 652; Zuckertitrierung 660; Hunger 729. 730; Leim, Nährwert 745; Nährwert von

Albumosen 746, von Asparagin 747; Eiweissbedarf 749; Wasser und Stoffwechsel 753.

Murray, Fr. W., 388. Musculus, F., Amylolyse 129, 345, 389; Urochloralsaure 631: Urease 677.

Mygge, J., 645.

Mylius, F., Jodstärke 127; Jodeholsäure 317; Gallensäuren 313, 316-318.

v. Naegeli, C, 126.

Naegeli, O., 546.

Nagano, J., Darmsaft 379; Resorption 420, 421.

Nagel, W., 696.

Nakaseko, R., 290.

Nakayama, M., Erepsin 153, 381; Gallenfarbstoffreaktion 652.

v. Name, W. G., Leim 77, 80. Nasse, H., Blut 243; Lymphe 254; Milz 274. Nasse, O., Sauerstoffaktivierung 5; Proteinstoffe 28, 43, 79; Dextrine 129; Glykolyse 185; Glykogen 288, 289, 468, 470; Speichel 345, 347; Muskulin 452, 453; glatte Muskeln 478.

Naunyn, B., Glykogenbildung 292; Leber und Galle 332—334; Abbau aromatischer Substanzen 632, 633.

Nawratzki, 265.

Nebelthau, E., Glykogen 291; Hämatoporphyrin 649.

Neilson, H., 343.

Neimann, W., gepaarte Glukuronsäuren 122, 123, 608, 609; Kohlehydratsubstanz der Leber 285, 297.

Nencki, L., 633.

v. Neneki, M., Oxydation 8; Proteinschwefel 29; Eiweissfäulnis 31; Tryptophan 102; Blutfarbstoffe 197, 201, 211-214; Phyllozyanin 214; Urobilinoide 215, 602; Hamatoporphyrin 213, 214, 333; Ammoniak 240, 552, 622, 623, 744; Diabetes 300; Magenenzyme 355, 356, 362; Magensaft 355, 364, 372; Esterspaltung 390; Darmverdauung 398, 400, 401; Indol 402, 403; Reaktion im Darme 408; Buttersauregarung 446; Harnstoff 456, 551, 553, 554; Karbaminsaure 553; Urorosein 600, 650; Saureamide 629; Abbau aromatischer Substanzen 632 bis 634, 636; Harn, Geruch 638; Melanine 687. Norking, J., Fettbestimmung 137; Glykogen

Nernst, W., Permeabilität einer Membran

144; Flüssigkeitsketten 192. Nessler, 375.

Neubauer, C., Kreatin 457; Kreatinin 564, 566, 567; Ammoniak 622.

Nenbauer, O., Eiweissreaktion 44; Alkaptonurie 598; Urobilinogen 605; Glukuronsäurepaarungen 630, 631; Ehrlichs Harnprobe 674.

Neuberg, C., Azeton 83, 668; Glukosamin 68, 121, 501, 502, 505; Amyloid 70; Ami-

nosauren, Isolierung 92; Zystin 92-94; | Isoserin 96; Oxyaminobernsteinsaure 96; Tetraoxyaminokapronsäure 96, 433; Diamine 97, 98; Mannosen 108; Pentosen 109, 111 bis 113, 155, 291, 666; Osazone 117; Lävulose 118, 119, 260; Glokuronsäure 121 bis 123, gepaarte Glukuronsäuren 122, 123. 608, 609; Lysin im Blute 186; Lebererweichung 285; Glykogen 291; Desamidierung 306; Cholesterin 336, 337; Chondrosin 433; Galaktosazon 526; Heteroxanthin 579; Phenolbestimmung 590; Skatoxylglakuronsäure 595; Mineralstoffweehsel 615, 624, 719, 736, 737; Phenylhydrazinprobe 657; Nachweis der Glukuronsäuren 667.

Neumann, Alb., Orzinprobe 112; Nukleinsäuren 152-155; Pyrimidinbasen 152, 165; Harneisen 624; Phenylhydrazinprobe 657.

Neumann, E., 333, Neumann, O., Alkohol, Nährwert 754, Eiweissbedarf 765.

Neumann, R., 753. Neumann, Walt., 58.

Neumeister, R., Albumesen und Peptone 51, 53; Keratine 73; Tryptophan 102; Dextrine 129; Glykogen 289; Eiweissresorption 413, 414; Ovemukoid 509.

Neusser, E., 648. Nickles, J., 510.

Niemilowiez, L., Purinbasen 581; Harn, Reduktionsfähigkeit 608.

Nierenstein, E., 358.

Nilson, G., 127. Nilson, L. F., Milchfett 528, 529, Le Nobel, C., Urobilinoide 214, 602; Hümatoporphyrin 648; Azetonprobe 671.

Noeggerath, C. T., 738.

Noel-Paton, D., Lymphe 254; Leber 283; Fettbildung 295, 296; Galle 308, 328; Arbeit und Eiweissumsatz 472.

Noguchi, H., 338,

Nelf, P., Fibrinegen 172, 173, 175; Fibrinolyse 175; Albumosen im Blut 183, 415 Blutgerinnung 234; Speichel 341; Karbaminshore 563.

Noll, A., Nukleinsäure 154; Protagon 459. v. Noorden, C., Spektrophotometrie 218; alimentare Glykosurie 209; Diabetes 301; Zuckerbildung 307; Leber und Harnstickstoff 555; Atherschwefelsauren 588; Eiweiss im Harn 638; Stoffweehsel 782, 749, 751. 752.

Notkin, J. 277.

Nothwang, Fr., 733, Novi, J., Pseudohāmoglobin 203; Eisen in Leber 285, in Galle 326; Speichel 349,

Novy, F., 50. Nowak, J., Fleisch 478; Respirations-Appa-

rat 711; Stickstoffdefizit 717. Nussbaum, M., Alveolarluft 707; Kohlen-

Nuttal, G., 405. Nylander, E., Zuckerprobe 116, 654. Nylen, S., 346.

Obermayer, Fr., Elweissfällung 45; Indikanprobe 593.

Obermüller, K., Saponifikation 136; Cholesterin 335, 337, 338. Oddi, R., Galle im Magen 399; Amyloid

432; Harnaziditat 545.

Odenius, R., 515.

Oertel, Diätkuren 770, 771.

Oertel, Horst, Phospherverbindungen im Harne 613; Phosphorstoffwechsel 718.

Oertmann, E., Oxydationen 3, 722. Oerum, H. P. T. jr., Blutfarbstoff 217; Menschengalle 328; Indikanbestimmung 594.

Oerum, H. P. sr., Kystomflüssigkeiten 503; Leim, Nährwert 745.

Offer, Th. R., Glykogen 294; Alkohol, Nährwert 754.

Ofner, R., 119.

Ogata, M., 370.

Ogden, H., 597.

Oidtmann, H., Lymphdensen 270; Thymus 273; Milz 275; Thyrcoiden 276; Speicheldrüsen 341; Pankreas 383; Nieren 543; Lungen 713.

Oker Blom, M., Dissociation 191; Nebennieren 278

Okunew, W., 57. Oliver, G., 278.

Ollendorff, G., 107. Olsavszky, V., 619. Omeliansky, V., 398.

van Oondt, 299. Oppenheim, M., 20.

Oppenheimer, C., Fermente, 12, 13, 391; Serumalbumin 181; Albumosen in Blut 183; parenterale Eiweissassimil, 413; Oberflächengesetz 756.

Orbán, R., 379.

Orgler, A., Azeton 33, 668; Tetraoxyaminokapronsaure 96, 433; Harnsaure und Nahrung 569.

Orglmeister, G., 97. Orndorff, W. R., Bilimbin 320—822. Orton, K. J. P., 599. Osborne, T. B., Eiweissstoffe 28, 29, 46, 47, 62; Nukleinsäuren 152, 156; Pyrimidiubasen 152, 156; Ovovitellin 504; Ovomuzin 507; Ovalbumine 508.

Osborne, W. A., 461.

Ost, H., 125,

Ostwald, W., Katalyse 14; Ionenwirkungen 168.

Oswald, A., Halogeneiweiss 32; Schilddrüse 276-278; Harnglobuline 642.

Otori, J., Muzin 67; Transaudate 260; Pankreasselbstverdauung 395; Pseudomuzin 502. v. Ott, 416.

Ott, A., Transsudate 259; Phesphate 617. Otto, J. G., Blutzucker 184, 237; Blut 242, 243, 420; Blutplasma, Menge 239; Blut-farbateffe 195, 204, 205, 218; Skutoxylglukuronature 594; Zuckerbestimmung 659,

Overton, E., Protoplasmagrenzachicht 144,

149; Penneabilität der Blutkörperchen 195, des Muskels 466; Muskelmineralstoffe 465. Owen-Rees, 252.

Paal, C., Eiweissatoffe 28, 50, 52, 54, 60; Leimpepton 8; Aminosauren 102.

Pachon, V., Blutgerinnung 234, 235; Magenexstirpation 370, 372; Trypsinogen 386. Paderi 185.

Pages, C., Blutgerinnung 229, 230; Labgerinnung 521; Milch 537.

Paijkull, L., Exsudate 258, 259, 262, 263; Gallenschleim 311.

Painter, H. M., Albumosen 53; Speichel 347.

Panek, K., Oxyproteinsäuren im Harne 611, 612; Uroferrinsäure 613; Phosphaturie 619. Panella, A., Phosphorsäure 186, 458, 479. Panormoff, A., Muskelzucker 461; Oval-

bumin 508; Eiklar 510.

Pantanelli, E., 87. Panum, P. L., Serumkasein 178; Blut im Hunger 244, 288, 731; Transfusion 245, 248; Harnstoffausscheidung 743; Leim, Nährwert 745.

Panzer, Th., Halogeneiweiss 33; Chylus 252; Zerebrospinalflüssigkeit 265; Kolloid **501**, 502.

Paraschtschuk, S., 539. Parastschuk, S. W., 363.

Parcus, E., Zerebrin 484, 485; Homozerebrin 485.

Parke, J. L., 507. Parker, W. H., 423.

Parmentier, E., 531.

Partridge, C. L., Purinbasenenzyme 159. 274, 571.

Pascheles, W., 630. Paschutin, V., Lymphe 254, Darmsaft 379. Pascucci, O., Blutkörperchen 193---195.

Pasqualis, G., 607.

Pasteur, L., Gärung 10; Mikroorganismen und Verdauung 405.

Patten, A. J., Zystein 29, 94; Histidin 99; Hexonbasen 100.

Paul, Th., Giftwirkungen 168; Harnsäure 575.

Pauli, W., Eiweiss 39, 41; Leimlösungen 79. Pauly, H., Histidin 99; Adrenalin 279.

Pautz, W., Humor aqueus 265; Laktase 379; Glaskörper 492.

Pavy, F. W., Kohlehydrate in Eiweiss 33, 294; Isomaltose 184; Glykogen 290, 296; Blutzucker und Diabetes 296-299; Magen, Selbstverdauung 373; Arbeit und Stoffwechsel 472, 473; Zuckerbestimmung 659, 662.

Pawlow, J. P., Gallenfistel 308; Speichel 343, 349; Magen und Magensatt 351, 352, 354, 357; Magenenzyme 355, 363; Pylorusreflex 368; Pankreassaft 383-385, 387; Enterokinase 383; Pankreasenzyme 387, 390, 393, 398; Ammoniak im Blute 552; Eck sche Fistel 553; Harnstoff bildung 554. Payer, A., 243. Peiper, G., 223.

Péju, P., 173.

Pekelharing, C. A., Tryptophan 54; Fibrinferment und Blutgerinnung 176, 177, 229, 230; Nukleoproteide 178, 453; Magenenzyme 355-357, 363.

Pemsel, W., 39. Penny, E., 589. Penzoldt, Fr., Azeton 671, 672.

Pernossi, L., 12.

Pernou, M., 274.

Peskind, S. 194.

Petersen, P., 477. Petit, A., 614.

Petrone, A., 227.

Petrowski, D., 488.

Petry, E., Blutkörperchen 196; Labgerin-

nung 523. v. Pettenkofer, M., Gallensäureprobe 312; Fettbildung 443-445; Arbeit und Stoffwechsel 472-474, 758; Respirationsapparat 711, 721; Stoffwechseluntersuchungen 715, 717, 740, 758; Kostsätze 763.

Pfaff, F., 308.

Pfannenstiel, J., 500. Pfaundler, M., Verdauungsprodukte 55; Stickstoff im Harne 550.

Pfeiffer, E., Frauenmilch 532, 535.

Pfeiffer, L., 687. Pfeiffer, Th., 587. Pfeiffer, Wilh., 574.

Pfleiderer, R., 359. Pflüger, E., Oxydationen 3, 4, 722; Ätherschwefelsäuren 280; Glykogen 288-292, 434; Diabetes 302-304, 307; Speichelgase 342; Galle und Fettsäuren 398, 424; Fettresorption 423, 424; Fettbildung 444, 445, 741; Stickstoff im Fleische 445; Muskelstoffwechsel 468, 470, 472, 474, 475; Ovarien 499; Milchgase 529; Harnstickstoff 549, Bestimmung 561; Harnstoff bestimmung 558-561, 612; Zuckerproben 656, 663; Blutgase und Respiration 251, 695, 696, 699, 701, 707-710; Respirationsapparat 711; N: C-Quotient im Harne 719; Sauerstofi kalorienwert 723; Eiweisstoffwechsel 738, 741, 742, 750; Nahrungsbedürfnis 741; Aussentemperatur und Stoffwechsel 741; Aussentemperatur und 760, 761; Eiweissbedarf 765.

Phisalix, C., 691.

Picard, J., 492.

Piccard, 63.

Piccolo, G., Hämatoidin und Lutein 216, 499.

Pick, A., 359. Pick, E. P., Albumosen und Peptone 53, 55-57, 60; Serumglobulin 179; Peptoxym 234.

Pick, Friedel, 296.

Pickardt, M., Transaudate 260; Knorpel

Pickering, J.W., Eiweissähnliche Produkte **3**5, 2**3**3.

Piegand, J., 259. Pierallini, G., 628. Piettre, M., Blutfarbstoffe 202, 212. Piloty, O., Glukosamin 121; gepaarte Glukuronsäuren 609. Pilzecker, A., 330. Pinkus, S. N., Eiweissstoffe 31, 39, Kristallisation 183, 508, 509. Piontkowski, L. F., 352. Piria, 90. Planer, J., 373. Plattner, E., 312. Plaut, M., 613. Playfair, 763. Plimmer, R. H. Aders, Laktase 387, 779. Plosz, P., Blutkörperchen 195; Leber 281, 282; Albumosen, Elimination 415, Nübrwert 745; Harnfarbstoffe 600; Harneiweiss Poda, H., Exkremente 409; Kasein, Resorption 719. Poduschka, P., 574. Poehl, A., Darmfäulnis 406, Spermin 497. Pohl, J., Oxydationen 8; Dextrin 129; Globulinbestimmung 181, 645; Leber 281; Harnstoffbildung 552; Allantoin 574, 583; Oxalsäure 628; Abbau der Fettkörper 629. Poleck, Ei 506, 510. Polimanti, O., Fettbestimmung 137; Fettdegeneration 444. Politis, G., 747. Pollak, L., Glutinase 392, 393; Rhodan 630. Pollitzer, S., 746. Pommerehne, H., 564. Ponfick, E., 248. Ponomarew, Brunnersche Drüsen 377, 378. Popel. W., 244. Popielski, L., Enterokinase 383; Pankreassaft 384, 385. Popoff, N., 416. Porcher, Ch., Milchzucker 540; Harnindikan 592-594; Skatolrot und Urorosein 595; Uroerythrin 607. Porges, O., 179. Porteret, E., 291. Portier, P., Gärung 21: Milchzucker im Darme 420. Posner, C., Samen 496, 497; Harneiweiss 638. Posner, E. R., Muzin 67, 69; Mukoide 361; Protagon 483. Posselt, L., 82. Posternak, S., Muskulamin 458; Oxymethylphosphorsäure 459. Pottevin, H., Isomaltose 125; Estersynthesen Pouchet, A. G., Karnin 457; Harnpurine 578; Harngifte 614; Lungen 712. Poulet, V., 712. Poulsson, E., 456. Pozerski, E., Kinase 384; Sekretin 385. Pozzi-Escot, E., 19.

Prausnitz, W., Phlorhizindiabetes 299; Exkremente 409; Kaseinresorption 719; Stoffwechsel im Hunger 729. Predteschensky, E., 761. Pregl. Fr., Proteinhydrolyse 88, 101; Kohlenoxydhämochromogen 209; Dehydrocholon 312, 317; Gallensäuren 316-319; Darmsaft 378, 379; Ovalbumin 508; Oxyproteinsäure 612; Peptide im Harne 613; C: N-Quotient 626. Presch, W., Harnschwefel 610; Hyposulfite 611. Preusse, C., Phenole im Harne 580, 590, 591; Verhalten aromatischer Substanzen 632, 637. Prevost, J. L., Galle 427; Harnstoff bildung 554. Preyer, W., Globin 208; Blutkristalle 208; Plazentafarbstoff 513. Preysz, K., 618. Pribram, E., 632. Pribram, H., 455. Pribram, R., 622. Prochownik, L., 514. Pröscher, F., Bilirubin 322; Milch 530, 537; Ehrlich sche Harnprobe 674, Prutz, W., 592. Prym, O., Milz und Verdauung 275, 386; Trypsin 384. Puglièse, A., 232. Puls, J., 527. Pupkin, Z., 223. Quevenne, Th., Lymphe 253; Hexenmilch 535. Quincke, G., 518. Quincke, H., Hämatoidin 216; Eisenpräparate 245; Poikilozytose 247. Quinquaud, Ch., Harnstoff 240, 242; Muskelarbeit 470; Fettsäuren im Harn 628. Raaschou, C. A., Guanylsäure 155, 156.

Rachford, B. K., Pankreasdiastase 389; Trypsinverdauung 394; Galle und Fett 398. Radenhausen, P., 518. Radziejewski, S., 443. Radzikowski, C., 351. Raehlmann, E., 492. Raikow, P. N., 80. Raineri, G., 513. Ramsden, W., 61. Ranke, H., 570. Ranke, J., Blutverteilung 249; Galle 308. Ransom, H., Hämolyse 194, 338. Rapp, R., 10. Rauchwerger, D., Cholesterin 336, 337. Raudnitz, R. W., Milch und Kasein 516, 520, 5**2**2. Reach, F., Tyrosin 89; Pseudopepsin 355; Verdauung 371; Eiweissresorption 414; Muskelarbeit 475.

Reale, E., Oxalsäure 582; Harnschwefel 610.

Rockwood, E. W., Eiweissassimilation und Reese, H., 613. Regnault, H. V., Hautatmung 693: Re-Resorption 413; Harnsaure 571. spiration, Methodisches 711, 721; Stickstoff-Rodier, **A., 24**3. Rödén, H., 362. defizit 717. Reh, A., 270. Roeder, G., Pyrimidinbasen 164, 165. Röhmann, F., Oxydationsenzyme 8, 18; Reich, O., 623. Reichel, II., 522. Leuzinäthylester 86; Glukosenachweis 118; Amylolyse 125, 346; Glykolyse 185; Fett Reich-Hersberge, F., 395. Reinbold, B., Reaktion von Molisch 117; im Blute 241; Diastase 185, 251, 296, 298; Methämoglobin 204; Trypsinverdauung 395; Glykogenbildung 291; Darmsaft 378, 379; Benzoylierung von Kohlehydraten 658. Reinders, W., 14. Galle und Fäulnis 406, 407; Resorption 420, 421, 425; Muskel 448, 467; Kasein-Reinecke, 442. salze 520; Phosphorstoffwechsel 617, 718, Reiset, J., Hautatmung 693; Respiration, 737; Hauttalg 689, 690; Bürzeldrüsensekret 691; Künstliche Ernährung 738. Methodisches 711, 721; Stickstoffdefizit 717. Röhrig, A., Muskelstoffwechsel 468, 469; Reiss, E., 180. Hautatmung 693. Reissner, O., 377. Reitzenstein, A., 578. Röse, B., 522. Rekowski, L., 636. Rennie, J., Pankreas 303, 382. Rösing, E., 5. Roger, (†. H., 280. Rohde, E., 44. Renwall, G., 624. Rettger, L. F., 386. Rokitansky, P. 607. Reuss, A., Transsudate 259, 262. Reye, W., 174. Rona, P., Histon 63; Leim 79; α-Prolin 101; Zuckerbildung 297; Duodenalsekret Reynolds, J. E., 670. 378; Eiweissregeneration 417, 418. Ronchi, J., Hautatmung 693, 694. de Rey-Pailhade, J., Enzyme 8, 20. v. Rhorer, L., Eiweiss-Säureverbind. 39; Roos. E., Jodothyrin 277; Phosphorstoff-Harnazidität 546, 547. Riazantseff, N. V., Stickstoffausscheidung wechsel 617; Zuckerproben 657, 659. Roosen, O., 568. Rosa, E. B., 711. 744, 762. Ribaut, H., Enzymwirkungen 17, 20. Rosemann, Rud., Milch 540; Stickstoffausscheidung 743; Alkohol, Nährwert 754. Rosenbach, O., Harnproben 651, 674. Richards, A. N., Albumoide 75, 77; Hexonbasen 100; Speichel 344, 345. Richet, Ch., Magensaft 350, 354; Verdau-Rosenbaum, A., Blutkatalase 20; Glykolyse ung 368; Fettbildung 447; Harnstoff 552; 304. Harnsäure 574; Thalassin 691; Respiration, Rosenberg, Br. 299. Methodisches 712, 721; Oberflächengesetz 756. Rosenberg, S., Gallenabsonderung 309; Pan-Richter, Max, 497. kreassaft 384; Galle und Fäulnis 406; Pan-Richter, P. F., Lebererweichung 186, 285, kreas und Resorption 419, 422, 426. Rosenfeld, Fritz, Indikan 592; flüchtige 555. Riecke, R., 587. Rieder, H., 717. Fettsäuren 607. Rosenfeld, G., Fett und Fettbildung 283, Riegel, M., 519. 443, 444; Glykogen und Fett 283; Harn-Riegel, Magensaftabsonderung 353. saure 569; Phenylhydrazinprobe 657; Aze-Riegler, E., 209. tonkörper 668. Riess, L., Oxymandelsäure 596; Milchsäure Rosenfeld, M., 210. 607. Rosenfeld, R., 184. Ringer, L., 229. Rosenheim, Th., 749. Ringstedt, O. T., 545. Rosenqvist, E., 307. Rosenstein, A., Chylus und Lymphe 252 Ritter, A., Phlorhizindiabetes 299; Fettresorpt. 422; Harngärung 676. bis 254; Resorption 414, 421, 424. Ritter, E., Galle 329, 330; Gallensteine 335. Rosenstein, W., 300. Ritter, E., Cholesterin 339. Rosenthal, J., 711. Ritthausen, H., Proteinstoffe 30, 38; Leu-zinimid 87; Milch 526, 527. Rosin, H., Lävulose 119, 664; Indikan 594; Skatolfarhstoffe 595; Harn, Reduktionsfähig-Ri va, A., Harnfarbstoffe 601, 606, 649. keit 608; Rosenbachs Harnprobe 674.

Rossi, O., 265.

Roth, W., 256.

saure 553.

und Stoffwechsel 753.

Rostoski, O., 644.

Rost, E., Gallus- und Gerbsäure 636; Salze

Rothberger, C. J., Leber 280; Karbamin-

Rothera, C. H., Eiweisstickstoff 28; Zystin 92.

Rivalta, F., 259. Roberts, W., Pankreaslab 896; Eiweissbest.

Rockwood, D., Galle und Fettsäuren 398.

423; Fettresorption 423; Reaktion im Darme

645; Zuckerbest. 663.

Rockwood, C. W., 613.

Roch, G., 641.

408

Rotmann, F., 260. Rotschy, A., 214. Roux, E., 126. Rovida, C. L., Hyaline Substanz 143, 195. Rovighi, A., Faulnis 406, 588. Rowland, S., Gärung 10; Lienasen 274; Muskelenzyme 455. Rubbrecht, R., 188. Rubner, M., Proteinschwefel 29; Zuckerreaktion 117, 658, 665; Ausnutzung von Nährstoffen 418, 421, 422, 425, 532, 726, 763; Stickstoff im Fleische 445: Fettbildung 446. Milch 534; Exkrementstickstoff 717; Nährstoffe, Verbrennungswärme 723-726; Stoffwechseluntersuchungen 715, 725, 729, 752, 755-757, 760, 761; Oberflächengesetz 756, 757. Rubow, W., 465. Rüdel, G., 575. Ruff, O., 107. Ruge, E., 404. Rulot, H., Fibrinolyse 174, 175. Rumpf, Th., Zuckerbildung 307; Phenolbestimmung 589; Ammoniak 623.

Rywosch, D., Glykolyse 185; Blutkörperchen 193.

Ruppel, W. G., Protagon 482, 483; Milch-

Runeberg, J. W., 262.

Russel, 524. Russo, M., 686.

fett 531; Vernix caseosa 690.

Saarbach, L., 204. Sabanejew, A., 60. Sabbatani, S., 229. Sacharjin, 289, Sacharow, N., 57. Sachs, Fritz, Nukleasen 153, 381, 395; Salzsäureabsonderung 365. Sachsse, R., Kohlehydrate 117, 127. Sackur, O., Kasein 520, 521. Sadikoff, W., 78. Sahli, H., Hämometer 218; Zuckertitrierung 662. Saiki, T., 607. Saillet, Urobilin und Urobilinogen 600 bis 605; Hämatoporphyrin 219, 649. de Saint Martin, L., 205. Saint Pierre, C., 710. Saito, S., Milchsäure 241, 462. Salaskin, S., Verdauungsprodukte 54; Plastein 57; Leuzinimid 87; Blutalkaleszenz 223; Ammoniak 240, 552, 622, 744; Erepsin 380; Harnstoff 551, 554, 562; Leber und Säurebildung 555, 572; Harnsäurebil-

dung 572.

Salkowski, E., Oxydationsenzyme 8; Autodigestion 22; Fäulnisprodukte 31, 401; Eiweiss 41, 44; Pseudonukleinsäure 47, 523, Pseudonuklein 48; Albumosen 53, 643; Skatolkarbonsäure 102, 596; Pentosen 110 bis 112, 291, 665; Glukuronsäure 121;

Zerebrospinalflüssigkeit 265; Synovin 266; Leberproteid 282; Glykogen 290, 291; Cholesterin 337; Speichel 348; Pankreas 391; Indol 403; Leichenwachs 444; Fleischstickstoff 478; Ovomukoid 509; Kasein 523; Harnstoff 551, 552, 554; Kreatinin 566, 567; Harnsäure 574, 577; Purinbasen 580, 581; Oxalsaure 582, 583, 628; Allantoin 583; Hippursaure 585; Phenazetursaure 587; Ätherschwefelsäure 588; Indikan 594; Urobilin 604, 643; Harn, Fettsäuren 607, 677, Kohlehydrat 608, Schwefelverbindungen 610, 611, Alkalien 621; Bestimmung der Harnschwefelsäuren 621; Abbau verschiedener Substanzen 629, 630, 633, 634; Hämatoporphyrin 649; Gärungsprobe 656; Azetonbestimmung 672; Wasser und Stoffwechsel 753. Salkowski, H., Fäulnis 401, 585; Abbau aromatischer Substanzen 633. Salomon, Georg, Glykogen 148; Purinbasen 158; Milchsäure 241; Harnpurine 578 bis 580. Salomon, H., Desamidierung 306; Oxalsaure 582; Azeton 669. Salomon, W., 552. Salvioli, G., 415. Sammis, J. L., 767. Samuely. F., Melanoidine 31, 688; Aminosauren im Harn 613; Zystin, Abbau 630. Sanders-Ezn, H., 760. Sandmeyer, W., Pankreasdiabetes 302; Resorption 419, 426, 427; Phosphorstoffwechsel 718. Satta, G., Harnstickstoff 551; Azetonkörper 669. Sauerbeck, E., Pankreas 303, 382. Sawitsch, W., 385. Sawjalow, W., Plastein 57; Chymosin 363. Schäfer, E., Blutgerinnung 229; Nebennieren Schaffer, Ph., Harnsäure 578; Ammoniak 623, 624, Schaffer, F., 29. Schalfejeff, M., Hämin 211, 212. Schardinger, F., 461. Scheermesser, W., Peptone 58, 80. Scheibe, A., 533. Scheibler, C., 124. Schemiskine, A. J., 366. Schenck, Fr., Glukosenachweis 118; Blutzucker 240, 298, 470.

Schenck, M., Proteinsubstanzen, Oxydation 33, 582; Martamaäure 155.

Scherer, J., Lymphe 253; Inosit 459, 460;

Schierbeck, N. P., Speichel 346; Magen-

gase 373; Trypsinverdauung 394; Fäzes

Schepowalnikow, N. P., 383.

Meta- und Paralbumin 501.

Schepski, N. W., 744.

Scheuer, M., 353.

Sehiff, A., 358.

409.

Scheunert, A., 779.

600.

Schöffer, A., 85.

Schönbein, C. F., 621.

Schneider, H., Tyrosinasen 18; Melanine 689.

Schöndorff, B., Harnstoff 240, 456, 534, Bestimmung 563; Thyreoidea 277; Gly-

Schiff, H., Eiweiss 28; Biuretprobe 44; Cholesterin 338; Harnstoff 556; Harnsäure 574. Schiff, M., Milz 275; Leber 280; Leberzucker 296; Galle 310, 427; Ladungstheorie 365, 386. Schindler, S., 272. Schittenhelm, A., Xanthinoxydase 19, 159, 273, 572, 573, 576; Elastin 76; Aminosauren 83-85, 91, 613, 629; α-Prolin 101; Nukleinsäuren 153; Purinbasen 159, 163, 409; Blutgerinnung 231, 233; Milz 274; Harnsäure 275, 571, 572, 574; Ammoniakbestimmung 623; Zystinurie 675. Schlatter, K., Verdauung 370, 372. Schlesinger, A., 346. Schlesinger, W., 605. Schlösing, Th., 623. Schlossberger, J. E., Milch 535, 541. Schlossmann, A., Milch 527, 530, 533. Schmey, M., Leber 285; Muskel 465, 478. Schmid, Jul., 581. Schmidt, Ad., Darmfäulnis 400; Exkre-54, 60. mente 410. Schmidt, Albr., 497. Schüle, 353.  $S\,c\,h\;m\;i\,d\;t$  , Alex., Katalyse 20 ; Zelleiweiss 142, 143, 228, 272; Blutgerinnung 176, 177, 220, 227-231, 233; fibrinoplastische Substanz 178, 221, 228; Froschblutkörperchen säure 607. 195; Leukozyten 220, 221, 227-229; Blutgase 697. Schmidt, C., Serum 189; Blut 237, 238; Lymphe 253; Transsudate 258; Mundschleim 342; Speichel 348; Magensaft 354, 355; 52, 59. Pankreassaft 387, 388; Gallenfistel 406; Fettresorption 425; Osteomalazie 440. Schmidt, C. H. L, 32. Schmidt, C. W., 713. Schmidt, E., 456. Schmidt, Fr., 669. Schmidt, P., 579. Schmidt-Mülheim, A., Blutgerinnung 171; Eiweissresorption 414, 415, 744. Schmidt-Nielsen, S., Enzyme 12; Chymosin 363. Schmiedeberg, O., Oxydationen 7; Eiweisskristalle 38; Desamidoalbuminsäure 50; Salmin 63; Onuphin 69; Kamphoglukuronsäure 122, 637; Nukleinsäuren 152, 154, 155; Nukleosin 165; Ferratin 282; Chondroitinschwefelsäure 432, 433; Harnstoff 552; Hippursäure 586, 587; Histozym 587; Phenolglukuronsäure 589; Indoxylglukuronsäure 594; Chitin 685; Melaninsubstanzen 687. Schmitz, K., Fäulnis 406, 407, 588. Schneider, A., 239. Schneider, E., Speichel 344; Kynurensäure

kogen 288, 292, 460; Harnsäure 570; Ei-weissstoffwechsel 741, 742. Schöne, A., 111. Scholz, H., Indikan 592, 593. Shore, L. E., Resorption 415, 417. Schottelius, M., 405. Schotten, C., Fellinsäure 319; Darmfäulnis 585; Fettsäuren im Harn 607, 628; Damatur- und Damolsäure 614; Verhalten aromatischer Substanzen 632, 633. Schoubenko, G., 29. Schoumow-Simanowski, E. O., Pepsin 356; Magensaft 364, 372. Schreiber, E., 571. Schreiner, Ph. 497. Schreuer, M., Fleischstickstoff 478; N.-Kalorienwert 726; Eiweissmästung 743, 751. Schrodt, M., 438. v. Schroeder, W., Harnsäure 240, 241, 549, 572; Harnstoff 552, 554. Schröter, F., 153. Schrötter, H., Albumoscn und Pepton 53, Schryver, S. B., 23. Schüle, A., 345. Schütz, E., Verdauungsprodukte 55; Pepsinbestimmung 358, 359; Magen 366; Milch-Schütz, J., Pepsin; Bestimmung 358, Wirkung 360; Galle und Fett 398. Schütze, Alb., 186. Schützenberger, P., Proteinstoffe 30, 35, Schultze, B., 446. Schultze, E., 549. Schultzen, O., Diabetes 300; Harnstoff 551, 553; Oxymandelsäure 596; Milchsäure 607; Säureamide 629; Sarkosin 629; Verhalten aromatischer Substanzen 632, 633. Schulz, Atth., 215. Schulz, Fr. N., Eiweiss 29, 34, 39, 41, 60; Oxyprotein 32; Histone 62, 208; Galaktosamin 65, 71, 121; Fettbestimmung 137; Serumalbumin 181; Hunger 244, 729. Schulz, H., 431. Schulze, C., 346. Schulze, E., Proteinstoffe, Hydrolyseprodukte 30, 84, 85, 87, 90, 91; Hexonbasen 96-100; Hemizellulosen 130; Isocholesterin 338; Lezithane 778. Schulze, E., 522. Schulze, F. E., 166. Schumburg, W., Chymosin 362; Stoffwechsel 758. Schumm, O., Blut 217, 247; Milz 274; Zuckerbildung 307; Pankreaszyste 388. Schunck, C. A., Farbstoffe 197, 506. Schunck, E., 600. Schur, H., Harnsäure 569, 571, 574; Harnpurine 579. Schurig, 286. Schuster, A., Nährstoffe, Ausnutzung 418:

Kostsätze 769.

Šimaček, E., Gärung 21, 397; Milchsäure Schuurmanns-Stekhoven, 202. Schwalbe, E., Blutplättchen 227; Fett 283, 462. Simon, G., Milch 527, 529. 444. Schwann, Th., Gallenfistel 308, 406. Simon, O., Autolyse 24, 269, 713; Leber, Kohlehydratsubstanz 297. Schwarz, H., 117. de Sinety, L., 665. Sivén, V. O., Harnsäure 569, 571; Eiweiss-Schwarz, Hugo, Elastin 75, 76, 89. Schwarz, L., Eiweissverbindungen 50; Salzstoffwechsel 738, 750, 765. säureabsonderung 365; Azetonkörper 669. Siwertzow, D., 145. Schwarz, O., Antipepsin 373, 374; Azetessigsäure 672. Sjöquist, J., Eiweissstoffe 39, 60; Salz. säurebestimmung 376, 377; Harnstickstoff Sehwarzschild, M., Biuretbase 36; Trypsin 549, 550, 555; Harnstoffbestimmung 561, 391, 396. 562. Schweissinger, O., 641. Skita, A., Fibroinhydrolyse 82-84, 89. Schwinge, W., 243. Skraup, Zd., Proteinstoffe, Hydrolyse 30, Scofield, H., 324. 78; Oxyaminosäuren 96, 100; Kasean- und Sebelien, J., Peptone 53; Kaseinverdau-ung 523; Milch 516, 523, 524, 527, 529. Kaseinsäure 101; Kohlehydrate, Benzoylierung 117; Kyrine 776. Seegen, J., Blutzucker 118, 184, 296, 297, Slosse, A., Harnstickstoff 554, 743. 470, 475; Kohlehydratsubstanz in Leber 285, Slowtzoff, B., Pentosane 111; Leber 287; 297; Amylolyse 345; Respiration 711; Stick-Samen 496; Stoffwechsel 756, 759. stoffdefizit 717; Stoffwechsel und Wasser Smale, Fr., 575. 753. Smirnow, A., 635. Seelig, P., 406. Smith, F., 692. Seemann, J., Proteinstoffe, Oxydation 33, Smith, Herbert, Speichel 346, 347; Knochen 78; Kohlehydrat in Eiweiss 33, 509; Nu-436. kleinsäure 155; Erepsin 380; Darminhalt Smith, Lorrain, Chlorose 246; Sauerstoff-spanning 706, 707. 401; Resorption 414; Ovomukoid 509. Segale, M., 166. Smith, W. G., 653. Seitz, W., 287. Smith, W. J., Harnschwefel 611; Abbau Selitrenny, L., 78. Seliwanoff, Th., Lävulose 119, 664. schwefelhalt, Verbindungen 630. Smits, H., 46. Selmi, 25. Soein, C. A., 294. Semmer, G., 195. Socoloff, N., 327. Senator, H., 593. Söldner, F., Milch 519—521; 526 bis 529, 532, 534—536. Senkowski, M., Gallensäuren 316, 317. Senter, G., 20. Sörensen, S. P. S., Aminosäuren 83; Orni-Serdjukow, A., 368. thin 97;  $\alpha$ -Prolin 101. Sertoli, E., 700. Soetber, F., 619. Sestini, L., 569. Solera, L., 344. Setschenow, J., Blutgase 696, 698, 700. Solley, Fr., Leim 77, 80. Shepard, C. U., 585. Sollmann, T., Gallenblase 330; Muskel Shore, L. E., Eiweissresorption 415, 417. 450, 454; Uterusfibrom 503. Siau, R. L., Isomaltose 184; Phlorhizin-Sommer, A., 283. diabetis 299. Sommerfeld, 328. Sieber, N., Proteinschwefel 29; Glykolyse Sondén, K., Respirationsapparat 711, 721; 185; Blutfarbstoffe 201, 211, 212; Häma-Stoffwechsel 755, 757, 768. toporphyrin 213, 214, 333; Urobilinoide Sorby, H. C., 510. 214, 602; Diabetes 300; Magensaft 355, Sourdat, 535. 356, 363, 372; Darmverdauung 400; U mi-Southgate, 394. koffs Reaktion 533; Urorosein 600, 650; Soxhlet, F., Glukose 117; Maltose 125; Nitrobenzaldehyd 635; Melanine 687, 688. Fettbildung 446; Milch 519, 521, 528, 537, Siegert, F., 442. 539; Zuckertitrierung 661. Siegfried, M., Proteinstoffe, Hydrolyse 30; Spampani, G., 539. Peptonsubstanzen und Kyrine 55, 58, 59, Spangaro, S., 170. 61, 80, 777; Retikulin 81, 429; Glutamin-Speck, C., Gaswechsel 711, 759-761. säure 88; Nitrotoluolsulfoverbindungen 92; Spiegler, A., 733. Lysin 98; Pseudohämoglobin 203; Jekorin Spiegler, E., Eiweissreagenz 641; Melanine 284; Phosphorfleischsäure 458, 459, 463, 687, 688. 471, 475; Orylsäure 524; Milchnukleon Spiro, K., Eiweissstoffe 39, 45; Phenyl-533; Karbaminosäuren 700. alanin 78; Glykokoll 83; Serumglobulin

179; Blutgerinnung 231, 232, 234; Peptozym 234; Milchsäure 471; Labgerinnung

521, 522.

Silbermann, M., Isoserin 96; Oxyamino-

bernsteinsäure 96. Silbermann, O., 334.

Spitzer, W., Oxydationscnzyme 8, 18, 19; Xanthinoxydase 19; Glykolyse 21, 185, 303; Leberproteid 282; Harnsäurebild, 571. Spriggs, E. J., 358. Ssubotin, M., 538. Staal, J. Ph., 595. Stade, W., 364. Stadelmann, E., Tryptophan 102; Ikterus 216, 333, 334; Nobennieren 278, 331; Galle 308—310, 328, 332—334, 427; Darmfäulnis 407; Stickstoffausscheidung 555; Ammoniakausscheidung 622; Pepotnurie 642; β-Oxybuttersäure 673; Diabetes, Blut 701. Stadthagen, M., Diamine 25, 614; Adenin 162; Xauthokreatinin 568; Harnschwefel 610; Harngifte 614; Zystin 675. Staedeler, G., 325. Staehelin, R., 259. Stanek, V., 145. Stange, M., 132. Starke, J., Eiweissetoffe 41, 182; Globulin 46. Starke, K., 182. Starling, E. H., Lymphbildung 255, 256; Darmenzyme 380; Enterokinase und Trypsinogen 380, 383-387; Sekretin 385; Pankreaserepsin 392. Stassano, H., 387. Stavenhagen, A., 10. Steensma, F. A., 403. Steiff, R., 588. Steiger, E., 96. Steil, H., Muskelfett 476, 477. Stein, G., 335. Steinitz, Fr., Phosphorstoffwechsel 617, 718; C: N-Quotient 626, 719; Milchaucker in Harn 665; künstliche Ernährung 738. v. Stejskal, R., 240. Stenberg, S., 527. Stepanek, J. O., 504. Stern, H., 332. Stern, Heinrich, 497. Stern, L., 20. Stern, R., Galle 330; Ätherschweselsäuren 588. Steudel, H., Muzin 67; Arginin 97; Glukosamin 121; Nukleinsäuren 152; Pyrimidinbasen 152, 164-166. Stewart, C. W., 360. Stewart, G. N., Blut 236; Muskel 450, 454. Steyrer, A., Muskel 455, 473; Harn 547. Sticker, G., Speichel 344, 347. Stiles, P., 209. Stintzing, R., 468. Stockmann, R., 472. Stoffregen, A., 642. Stohmann, F., Zelluloseverdauung 398; Kalorienbestimmung 723. Stoklasa, J., Gärungen 21, 397, 524; Lezithin 146; Glykolyse 303; Milchsäurebildung 462. Stokvis, B. J., Gallenfarbstoffe 323, 324, 602, 652; Benzoësäure 587; Urobilin 604, 643; Hämatoporphyrin 648. Stolnikow, J., 645.

Stolte, K., 551. Stoltz, Fr., 279. Stone, W. E., 111. Stookey, L. B., Leim 80; Glykogen 292. Stoop, F., Zystin 93, Serin 96. Storch, V., Milch 518, 541. Stradomsky, N., Oxalsaure 582, 628. Strashesko, N. D., 351. Strassburg, G., Lymphgase 251; Kohlensäurespannung 708, 711. Strassburger, J., 410. Straub, W., Glykosurie 300; Stoffweebsel 733, 753. Straus, J., 263. Strauss, Edw., Spongin 82, 777. Strauss, H., Lävulose 118, 119, 184, 260; Blut 222; Transsudate 260, 263; Galle 327; Milchsäuregärung 372; Harn 547. Strecker, A., Lezithin 144; Gallensäuren 316. Strickler, E., 529. Strohmer, F., 446. Strusiewicz, B., 746. Struve, H., 648. Strzyzowski, C., 213. Subbotin, V., Blut 244; Alkohol 754. Sugg, E., 525. Suida, W., 335. Sulima, A. Th., Verdauung 371, 400. O'Sullivan, C., 13. Sundherg, C., 357. Sundvik, E., Glukosamin 121; Xanthinkörper 157; Harnsäure 568; gepaarte Glukuronsäuren 609, 630, 631; Chitin 685; Psyllaalkohol 690. Suter, F., Proteinschwefel 29; Thiomilchsäure 74, 94. Suto, K., 662. Suzuki. U., 92. Svenson, N., 752. Swain, R. E., 103. Symmers, D., 613. Syniewski, V., Stärke 126; Dextrin 129. Szekely, S., 138. v. Szontagh, F., Milchenzyme 524; Kaseine 530, 532, Szydlowski, Z., 362. Szymonowicz, L., 278.

Takamine, J., 279.

Tallquist, T., W., 748.

Tammann, G., Enzyme 12, 15.

Tangl, Fr., Blutserum 190, 191; Blutanalyse 191, 236; Blutzucker 297; Ei, Entwickelung 512, 513; C: N-Quotient 626, 719.

Tanret, Ch., 525.

v. Tappeiner, H., Zellulose 398, 404; Gallensäuren 427.

v. Tarchanoff, J., Gallenfarbstoff 331; Tataciweiss 507.

Tarulli, L., 545.

Taveau, R., 279.

Tawara, 763.

Taylor, A. E, Fettleber 283; Fettbildung 444; Mineralstoffmangel 734. Tebb, Chr., Retikulin 81; Glykogen 289; Amylolyse 346, 389; Darminvertase 379; Cholesterin 489. Teeple, J., Bilirubin 320-322. Teichmann, L., Häminkristalle 211, 648. Tengström, B. St., Galle 312, 315. Terrat, P., 614. v. Terray, P., Galle und Fäulnis 406, 407; Oxalsaure 582; Milchsaure im Harn 607. Terroine, E. F., 389. Terry, O. P., 343. Teruuchi, Y., 552. Tetzner, E., Speichel 344, 345. Thelen, M., 564. Thesen, J., Isokreatinin 456; Indikan 593. Thiele, O., 612. Thiemich, M., 283. Thierfelder, H., Galaktose 120, 485; Baryum 166; Verdauung und Mikroorg. 405; Protagon 483; Zerebron und Zerebroside 485, 486; Sphingosin 486, 780; Milchdrüse 515, 540. Thiroloix, J., 302. Thiry, L., Darmfistel und Darmsaft 378, 379. Thorner, W., 516. Thompson, W. H., 551. Thoms, H., 557. Thudichum, L. W., Lezithine 144; Gallenfarbstoffe 322; Gehirnphosphatide 481 bis 483, 486; Zerebroside 484-487; Luteine 506; Urotheobromin 580; Harnfarbstoffe 600; Alkohol im Tierkörper 754. Tiedemann, F., 348. Tiemann, H., Milch 523, 529. Tigerstedt, K., 618. Tigerstedt, R., Respirationsapparat 711, 721; Stoffwechsel 728, 729, 755, 757, 768. Tissot, J, 469. Tobler, L., Verdauung 371; Phosphaturie Toepfer, G., 615. Tollens, B., Kohlehydrate 105, 111, 113, 117, 118; Glukuronsäure 123; Harnstoff 557. Tolmatscheff, Milch 527, 532, 535. Tompson, F. W., 13. Toppelius, M., 564. Torup, S., Karbohämoglobin 207, 698; Globuline 700. Tower, 81. Toyonaga, M., 286. Traube, M., Oxydationen 6, 8. Traube, W., 157. Treupel, G., Harnkohlehydrate 608, 659. Trifanowski, D., 327. Trillat, A., 19. Tritschler, F., 628. Troller, J., 353. Trommer, C, Zuckerprobe 116, 654. Trümpy, D., 692.

Tsuboi, J., Hämoglobin 244; Kotstickstoff 717. Tuczek, F., 348. Tüllner, H., 568. Turby, H., 379. v. Udranszky, L., Diamine 25, 614, 675; Gallensäuren 313, 650; Harnfarbstoffe und Huminsubstanzen 600; Zuckerprobe 659 Zystin 675. Uffelmann, J., 375. Uhlenhuth, 186. Uhlik, M., Blutkristalle 201, 203. Ulpiani, C., Lezithine 146, 147; Gehirn 481; Harnsäure 569, Ulrich, Chr., 125. Ultzmann, R., 680. Ulzer, F., 137. Umber, F., Albumosen 55; Nukleoproteide 150, 382; Transsudate 259; Magensaft 353. 354; Lävulose 664. Umikoff, N., 533. Underhill, F. P., 234. Urbain, V., 696. Ure, A., 634. Ussow, 394. Ustjanzew, W., 428. Vahlen, E., Gallensäure 317, 318. Valenciennes, A., Kephalopodenmuskeln 479; Dotterplättchen 510. Valenti. A., 533. de Vamossy, Z., 280. Vandegrift, G. W., 430. Vandevelde, A. J. J., 525. Vanlair, C., Sterkobilin 321, 410. Vaubel, W., Halogeneiweiss 31; Millons Reaktion 43; Azetonbestimmung 673. Vauquelin, L. N., 583. Vay, Fr., Leberproteid 282; Glykogen 470. v. d. Velde, A, 587. v. d. Velden, R., 588. Velichi, J., 479. Vella, L., 378. Veraguth, O., 743. Verhaegen, A., Magensekrete 354, 366. Verneuil, 350. Vernois, M., 535. Vernon, H. M., Erepsin 380, 381, 392; Pankreasensyme 386, 388, 389, 391, 392, 397; Trypsinverdauung 394. Verploegh, H., Kreatinin 564, 567. Verworn, M., 4. Viault, P., 245. Vierordt, K., Spektrophotometrie 218; Exspirationsluft 706. Vignó, L., 414. Vignon, L., 82.

Tschenloff, B., 743.

Tscherwinsky, N., 446. Tschirjew, S., 248. Vila, A., Blutfarbstoffe 202, 205; Muskul-

Ville, J., Blutkatalase 20; Blutfarbstoffe 202, 205, 212; Fettresorption 426; Harn-

amin 458.

Chlorverbind, 614.

Villiers, A., 614. Villiger, V., 6. Vincent, Sw., 479. Vincent, S. H., Pflanzenenzyme 381, 391. Viola, E., 191. Virchow, R., Amyloid 70; Hämatoidin 216; Nebennieren 331. Vitali, A., 648. Vitali, D., 614. Vitek, E., 21. Völtz, W., Milchkügelchen 518; Asparagin, Nährwert 746. Vogel, J., Pentosen 110, 665; Amylolyse 125, 346, 389; Laktase 379. Vogel, R., 468. Vogelius, 288. Voges, O., 549. Vohl, H., 459. Voirin, G., 597. Voit, C., Glykogenbildung 291, 293, 421; Galle und Fäulnis 406, 407; Fäzes 408; Resorption 413, 419, 425; Fettbildung 443 bis 446, 741; Stickstoff im Fleische 445, 477, 719; Arbeit und Stoffwechsel 472 bis 474, 758; Harnstoffbild. 554; Phosphorsäureausscheidung 618; Milchzuckernachweis 665; Standardzahlen 626, 749, 764, 765, 767; Stickstoffdefizit 717; Sauerstoffbedürfnis 722; Wassergehalt des Körpers 733; Hungerstoffwechsel 727, 728, 731, 738; Mineralstoffwechsel 734; Eiweissumsatz 739 bis 743, 750, 751; Organ- und zirkulierendes Eiweiss 741-743; Nährwert von Leim 745, Albumosen 746, Asparagin 747; Wasser und Stoffwechsel 753; Salze753; Kostsätze 763, 769, 770, 771. Voit, E., Fettbestimmung 137; Glykogen 293; Knochen 439, 440; Fettbildung 445. 446; Verbrennungswärme 726; Hungerstoffweehsel 729, 731, 738; vegetarische Kost 749; Oberflächengesetz 756. Voit, Fr., Zucker, Gärung 120. Ausscheidung 294, 421; Thyreoidea 277; Glykogenbild. 294; Kotbildung 409; Curarevergiftung 468; Azetonkörper 668, 669. Volhard, F., Pepsinbest, 358; Lipase 364; Trypsinbest, 393. Volhard, J., Titriermethoden 290,581,615, 616. Volkmann, A. W., 734. van Voornveld, J. A., 246. Vossius, A., 332. Voswinckel, H., 689. Vozarik, A., Harnazidität 545, 546. Vulpian, A., Nebennieren 278. Wachsmann, M., 389. Wachsmuth, L. 261. Wälchli, G., 76. de Wacle, H., 525. Wagner, B., 664.

Wagner, H., Muskelextraktstoffe 456, 457. Wahlgren, V., Gallenschleim 311, 330; Glykocholeinsäure 313.

Wait, Ch., 473. -Wakeman, A. J., 285. Waldvogel, R., Harnsäure 571; Azetonkörper 669. Walter, Fr., Harnstoffbild, 552; Blutgase 696, 700. Walter, G., Ichthulin 71, 505. Walther, A., 383. v. Walther, P., Fettresorption 422, 424. Wanach, R., 219. Wang, E., 594. Wanklyn, J. A., 519. Wanner, Fr., 713. Warren, J., 470. Wasbutzki, M., 407. Wassermann, A., 186. Wassiliew, W., 387. Wawrinsky, R., 369. Waymouth Reid, E., 420. Weber, 510. Weber, O., 440. Wedenski, N., Harnkohlehydrate 607, 608. Weidel, H., Xanthinreaktion 160: Karnin Weigert, Fr., 98. Weigert, R., 186. Weinland, E., Glykogen 288, 294; Antienzyme 356, 373, 380; Laktase 379, 387; Laktose im Darme 420. Weintraud, W., Diabetes 301; Stickstoffausscheidg. 555; Phosphorstoffwechsel 617. Weisbach, 487. Weisgerber, G., 709. Weiske, H., Zelluloseverdg, 398; Knochen 439, 440; Asparagin, Nährwert 746. Weiss, J., Blutalkaleszenz 223; Zuckerbildung 297; Harnsäure 586. Weiss, H. R., Trypsin 393, 394. Weiss, Sigm., Glykogen 291, 293, 470. Weissberg, J., 6. Wells, H. G., 101. v. Wendt, G., Stoffwechsel 718, 737. Wenz, J., 51. Werenskiöld, F., 530. Werigo, B., Eiweiss 39; Respiration 709. Wertheimer, E., Galle 330; Pankreassaft 385. Werther, M., Speichel 349; Glykogen 468; Milchsäure 471. Westphal, C., 217. Wetzel, G., Conchiolin 82; Histidin 99. Weydemann, H., 33. Weyl, Th., Eiweisskristalle 38; Fibroin 82; Alanin 84; Kohlenoxydmethämoglobin 207; Cholesterin 335; Muskelarbeit 471; Amniosfi, 513; Kreatinin 566; Benzoesäure 587; Nitrate 621. Wheeler, H. L. Jodgorgosäure 82, Nukleinsäure 156, Zytosin 165.

White, B., Allantoin 574, 583.

Wichmann, A., Eiweissstoffe 34, 181, 524. Widdicombe, J. H., 379.

Wiechowski, W., Hippursäure 586, 587.

Wiener, H., Autolyse 23; Harnsäure 19, : 569, 571, 573, 574, 586; Oxalsäure 583. Wild, W., 6. Willdenow, C., 98. Williams, D., 398. Willstätter, R., 145. Wiman, A., 48. Windaus, A., Histidin 99; Methylimidazol 108; Cholesterin 335. Winkler, 442. Winteler, L., 310. Winter, J., Salzsäurebestimmung 377; Milch 531. Winterberg, H., Ammoniak 241. 545; Leber 280; Karbaminsäureintoxikation 553. Winternitz, Hugo, Blutfarbstoff bestimmung 217; Hämoglobinmenge 243; Gallenblaseninhalt 330; Fäulnis 406, 588; Jodfett 443, 539. Winternitz, M. C., Purinbasenenzyme 159, 274, 572, Winterstein, E., Aminosäuren 84, 87, 90; Hexonbasen 97, 98, 100; Inosit 459; Kolostrum 529; Tunizin 685; Lezithane 778. Wislicenus, J., 474. Wittmaack, K., 533. Wöhler, Fr., Synthese von Hippursäure 2, 634. von Harnstoff 548; Harnsäureabbau 573; Allantoin 583. Wörner, E., Protagon 583; Zerebron 486; Kreatioin 564; Harnsäure 578. Wohl, A., 106. Wohlgemuth, J., Leberproteid 96, 282; Oxyaminokorksäure 96; Oxydiaminosebazinsäure 100; Pentosen 109, 111, 112, 291; Glykogenbildung 291, 292; schwefelhaltige Stoffwechselprodukte 332; Eidotterenzyme 504; Aminosauren, Abbau 629. Wolff, E., 472. Wolff, H., Glukosamin 121; Transsudate 263; Melanine 688. Wolff, L. K., 46. Wolffberg, S., Glykogenbildung 293; Respiration 707, 708. Wolkow, M., 597. Woll, F. W., 517. Woltering, H., Eisenpräparate 245; Lebereiweiss 282. Woods, H. S., 780. Wooldridge, L. C., Gewebefibrinogen 143; Blutkörperchenstroma 194; Blutgerinnung 227, 233, Worm Müller, J., Blut 244, 245, 248; Zuckerprobe 654; Zuckerbestimmung 659, 660, 662, 663. Wrigt, A., Fibrinferment und Gerinnung 176, 225, 233; Blutalkalessenz 223; Phlorhizindiabetes 299. Wroblewsky, A., Gärung 10; Pseudo-nuklein 48; Stärke 126; Pepsin 355, 359; Magenverdauung 370, 372; Enzymwirkungen 397; Milch 532. Wulff, C., Purinbasen 161, 164, 580. Wurm, W. A., 689.

Wurster, C., 623. Wurtz, A., Lymphe 251, Kolloid 501. Woung, P. A., 326. Young, R. A., Dextrin 129; Glykogen 289. Yvon, P., 610. Zadik, H., 718. Zängerle, M., 502. Zahor, H., 645. Zaitschek, A., Milchenzyme 524; Kasein 523, 530, 532. Zak, E., 258. Zaleski, J., Blatt - und Blutfarbstoff 197, 214; Blutfarbstoffe 211, 213, 214, 216; Hämopyrrol 214; Ammoniak, in Blut 240, 552, in Drüsen 622, 774, Bestimmung 623; Harnstoff, Bildung 554, 555, Bestimmung 562; Leber und Säurebildung 555, 572. Zaleski, St., Lebereisen 282, 286; Eisen beim Säugling 536; Darminhalt, Reaktion 408; Milch 537. Zalesky, N., Knochen 437; Samandarin 691. Zalocostas, P., 82. Zander, E., 685. Zanetti, C. U., Glykoproteid 180; Galle 311; Ovomukoid 509. Zangemeister, W., Blutfarbstoff bestimmung 217; Fruchtwasser 514. Zaudy, 570. Zdarek, E., 687. v. Zebrowski, E., 343. Zechuizen, H., 630. Zeidlitz, P. V., 655. Zeitler, X., 471. Zeller, A., Chlorausscheidung 615; Chlorverbindungen, Abbau 630. v. Zeynek, R., Dermoidzystenfett 138, 503, 690; Blutfarbstoffe 204, 205, 209; Leber 287; Galle 328; Sarkomelanin 687. Zickgraf, G., Oxydation von Proteinstoffen 33, 79. Ziegler, 583. Ziegler, E., 633. Zillesen, H., 471. de Zilva, L., 388. Zimnitzki, S., 406. Zink, J., Fette 136, 438, 442. Zinoffsky, O., 198. Zinsser, A., 364. Zobel, S., 461. Zoja, L., Oxyprotsäuren 32; Elastin 75, 76; Ovalbumiu 508; Urobilin 603; Uroerythrin 606; Hämatoporphyrin 648, 649. Zsigmondy, R., 41. Zuelzer, G., Lezithin 147; Myelin 487; Hautatmung 693. v. Zumbusch, L., 325. Zunz, E, Verdauungsprodukte 54, 55; Verdauung 371, 419; Trypsinogen 387; Resorption 414; Fleischextraktstoffe 458. | Zuntz, L, 222.

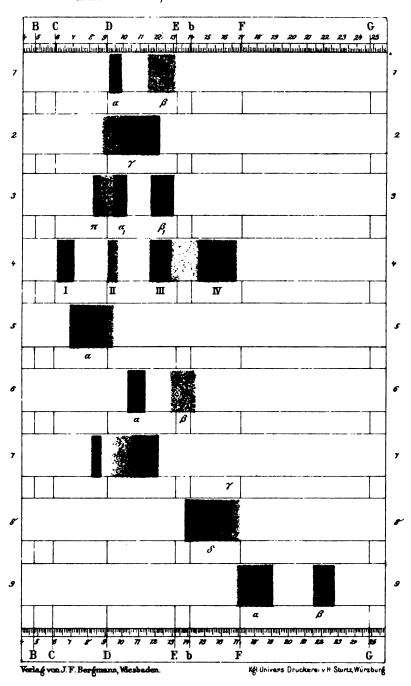
Zuntz, N., Blut 223, 243. 246; Glykogen 288; Blutzucker 297, 470; Phlorhixindiabetes 298; Verdauung 394, 428; Eiweissassimilation 413; Muskelfett 464, 473; Muskelstoffwechsel 468, 469, 472, 475, 479; Höhenklima 246, 693, 761; Hautatmung 694; Blutgase 696—698; Alveolarluft 706; Zwerger, R., 776.

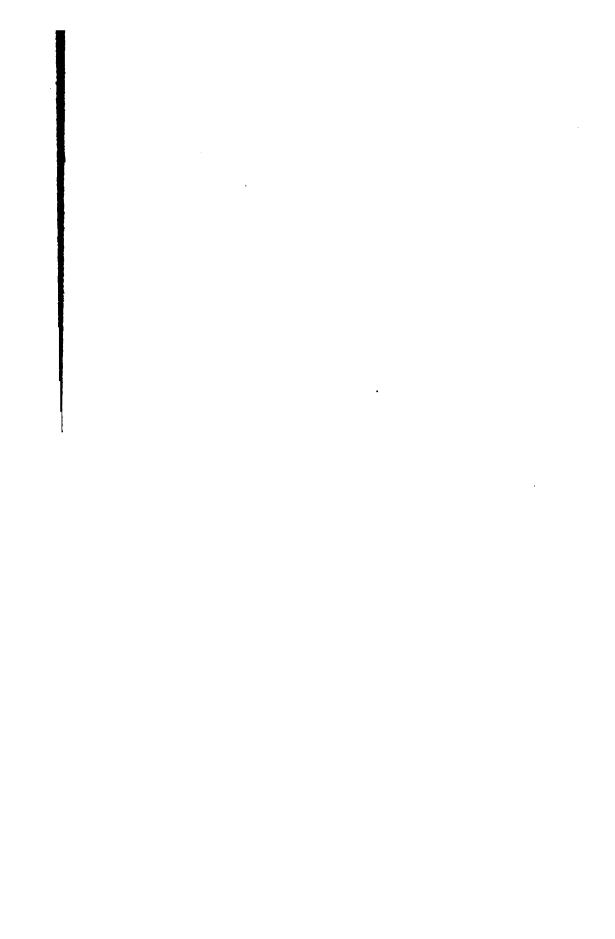
Respiration 709, 711, 712, 721, 722, .732; Stoffwechsel 722, 728, 755, 756, 758, 761; Nährwert von Albumosen 746, von Alkohol 754; Verdaulichkeit des Brotes 762. Zweifel, P., Ptyalin 345; Pankreasdisstass 388; Eklampsie 607. Zwerger, R., 776.

### Berichtigungen.

Seite	79	Zeile	14	von	oben	lies :	PAULI statt PAUL.	
,,	92	,,	17	,,	••	,,	das Disulfid der $\beta$ -Amino- $\alpha$ -Thiomilchsäure statt $\beta$ -Amino- $\alpha$ -Thiomilchsäure.	
.,	123	,,	14	٠,	,,	,,	Disaccharide statt Dissaccharide.	
,•	<b>16</b> 8	Fusenote		2	••		LOEB statt LOEW.	
••	172	Zeile	14	von	unten	,,	P. MÜLLER statt S. MÜLLER.	
•;	189	,,	3	von	oben		P. MÜLLER statt P. MAYER.	
,,	335	Fussnote		4			STEIN statt STERN.	
	354	Zeile	5	von	unten		FRÄNCKEL statt FEÄNKEL.	
••	451	**	1	,,	••	٠,	fällt statt gefällt.	
**	465	,,	10	,,	,,	,,	LOEB statt LOEW.	
	489	••	10	von	oben		Methylgruppen plus statt Methylgruppenplus.	
٠,	570	,,	11	ron	unten	.,	lienalen statt linealen.	
,,	680	,,	20	٠,	,,	••	ungleich statt nugleich.	

### HAMMARSTEN, PHYSIOLOGISCHE CHEMIE





Nunmehr ist vollständig erschienen:

# Osmotischer Druck

# und Ionenlehre

in den

medizinischen Wissenschaften.

Zugleich

# Lehrbuch physikalisch-chemischer Methoden.

Von

Professor Dr. H. J. Hamburger in Groningen.

### Erster Band:

Physikalisch-Chemisches über osmotischen Druck und elektrolytische Dissoziation. — Bedeutung des osmotischen Drucks und der elektrolytischen Dissoziation für die Physiologie und Pathologie des Blutes. — Mk. 16.—, gebunden Mk. 18.—.

Professor Hamburger steht in der vordersten Reihe von denjenigen Forschern, welche durch umfassende und kritische Anwendung der physikalischchemischen Methoden und Lehren der medizinischen Wissenschaft neue Wege gebahnt haben. Die Erwartung, dass ein solcher Forscher für ein zusammenfassendes Lehrbuch der geeignetste Mann sei, wird durch das vorliegende schöne Werk erfüllt. Die neueren physikalisch-chemischen Lehren sind darin mit grosser Klarheit und in sehr erschöpfender Weise dargestellt. Mit ganz besonderer Borgfalt sind die mannigfaltigen, zum Teil schwierigen Methoden beschrieben, so dass jeder, der in die Lage kommt, praktisch mit denselben arbeiten zu müssen, alles was nötig ist, vorfindet. Trotz der Klarheit und Leichtfasslichkeit sind aber, was hervorgehoben zu werden verdient, überall eingehend und kritisch, erstens die nicht zu entbehrende strenge Exaktheit, zweitens die etwas tiefer eindringenden theoretischen Fragen berücksichtigt. Soweit die beiden wichtigen Lehren von dem osmotischen Druck und den Ionen in Frage kommen, ist Hamburgers Buch für den Mediziner, welcher sich gründliche Kenntnisse verschaffen will, wohl zur Zeit das beste Werk.

. . . Die zahlreichen Tabellen, welche dem Buche beigegeben sind, machen dasselbe zu einem unschätzbaren Nachschlagewerk.

L. Asher (Bern) i. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte.

Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Von Professor Dr. H. J. Hamburger in Groningen.

der modernen physikalisch-chemischen Forschungen auf die Medizin übertragen hat, ein derartiges Buch schreibt, so kann man ihm, der fast zwei Jahrzehnte mit physikalisch-chemischen Studien auf medizinischem Gebiet beschäftigt ist, nur Dank wissen, dass er sich der Mühe unterzieht, dieses standard work zu schaffen, von dem man heute schon sagen kann, dass es nicht bloss für Jahre, sondern für Jahrzehnte hin zur Belehrung aller derjenigen wird, die sich in der Medizin mit physikalisch-chemischen Fragen abgeben. Mit besonderem Dan k muss man sein Werk aber gerade jetzt begrüssen, weil schon an manchen Stellen Symptome dafür vorhanden sind, dass falsch verstandene oder unkritisch übertragene Lehren der physikalischen Chemie zu mehr oder minder trügerischen Schlüssen in medizinischen Fragen benutzt werden. Wer das Buch von Hamburger genau studiert, wird hiervon bewahrt werden, denn Gründlichkeit, Gediegenheit und das gerade auf diesem Gebiet besonders notwendige Mass von strengster Kritik bilden die Signatur dieses Buches. . . .

. . . Es ist nur zu wünschen, dass der zweite in Aussicht gestellte Band, welcher die Physiologie und Pathologie der Lymphe, der Resorption und der Nierentätigkeit in physikalisch-chemischer Beleuchtung enthalten wird, nicht sehr lange auf sich warten lässt, denn der Inhalt des I. Bandes macht es nur zu begreißlich, dass jeder, der in der Medizin auf physikalisch-chemischem Gebiet eines sicheren Führers bedarf, seiner mit grösster Spannung harrt.

H. Strauss, i. d. Fortschritten der Mcdizin.

Wie kaum ein zweiter war allerdings gerade der Verfasser dazu prädestiniert, der ja selbst auf diesem Gebiete so grundlegendes und hervorragendes geleistet.

. . . Eine ungemein klare und fassliche Darstellung zeichnet das Werk aus. Wer sich in die schwierige und dem Arzte teilweise recht fern liegende Methodik einarbeiten will, wird leicht an seiner Hand zum Ziele kommen. Dabei ist es nit einer umfassenden Beherrschung der Literatur geschrieben, so dass es auch als Orientierungswerk für den schon mehr mit dem Stoff vertrauten vollauf seinen Zweck erfüllt.

Wir stehen nicht an, es als ein "standard work" im besten Sinne des Wortes zu bezeichnen und sehen mit grossem Interesse dem Erscheinen des zweiten Bandes entgegen. Es sollte in der Bibliothek keines Arztes fehlen, der sich mit einschlägigen Fragen beschäftigt.

Zeitschr. f. diät. u. physikalische Therapie.

#### Zweiter Band:

Zirkulierendes Blut. Lymphbildung. Odem und Hydrops-Resorption. — Harn- und sonstige Sekrete. Elektrochemische Aziditätsbestimmung. Reaktions-Verlauf. — Mk. 16.—, gebunden Mk. 18.—.

Der II. Band des H.'schen Werkes handelt von den Kapiteln: zirkulierendes Blut, Lymphbildung, Hydrops, Resorption, Harn- und sonstige Sekrete, elektrochemische Aziditätsbestimmung, Reaktionverlauf. Wie der I. Band zeichnet sich auch dieser durch erschöpfende Behandlung der einzelnen Abteilungen aus, besonders wertvoll ist das detaillierte Eingehen auf die spezielle Versuchstechnik, die zusammen mit der ruhigen Objektivität und scharfen Kritik in der Darstellung das H.'sche Buch zur Ausgangsstation für die weitere Forschung qualifizieren; es ist in gleicher Weise ein Lern- und Nachschlagewerk, ein Buch, von dem man gerade beim heutigen Zuge der Zeit sagen kann, dass es zur richtigen Zeit der richtige Mann geschrieben hat.

Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Von Professor Dr. H. J. Hamburger in Groningen.

Kaum zwei Jahre nach dem Erscheinen des ersten Bandes, in welchem Hamburger die physikalisch-chemischen Grundlagen über osmotischen Druck und elektrolytische Dissoziation sowie die Anwendung dieser auf das Blut und seine Bestandteile entwickelt hat, liegt nunmehr schon der zweite Band vor, welcher gerade jenes Gebiet umfasst, in welchem der Autor eine lange Reihe von Jahren selbst geforscht und neue Bahnen und Gesichtspunkte aufgedeckt hat. Wie ein roter Faden zieht sich durch die Kapitel dieses Buches, deren einzelne Besprechung weit über den Rahmen eines Referates ginge, der scharfe Geist des Verfassers mit den durch denselben gezeitigten neuen Anschauungeu, die, seien es physiologische, seien es pathologische Vorgänge im Organismus dem Verständnisse näher zu rücken, geeignet sind.

Selbst Führer in den Fragen der Lymphbildung, des Zustandekommens von Oedem und Hydrops, ferner der Resorption in den verschiedenen Körperhöhlen verlässt ihn niemals die strengste Objektivität in der Beurteilung der Resultate jener Untersucher, die gleichzeitig mit ihm sich demselben Gegenstande zugewerdet haben. Wo immer es angeht, ist er bemüht, einen Zusammenhang der alten Lehren mit den von ihm aufgestellten Sätzen herzustellen und dieselben in Einklang zu bringen und wird nicht müde, durch neue Untersuchungen die Basis seiner Ergebnisse immer mehr zu verbreitern, ohne sich dabei zu verhehlen, dass noch eine grosse Zahl von Steinen werden zusammengetragen werden müssen, um das Gebäude dieser neuen Lehre in allen seinen Teilen zu vervollständigen. So wird das Werk in seiner klaren Ausdrucksweise zu einer Fundgrube neuer Anregungen, doch büsst es dabei nicht im geringsten von seinem Werte als Lehrbuch der physikalisch-chemischen Methoden ein. Indem diese nicht nur an sich, sondern auch im Zusammenhange mit dem Tierexperimente und der klinischen Beobachtung eingehende Besprechung finden, greift naturgemäss das Interesse für diesen Band weit über die theoretische Medizin hinaus und sichert dem ganzen Werke eine noch grössere Verbreitung, als es schon durch den ersten Band sich erworben hat, der trotz seiner Jugend in allen einschlägigen Arbeiten als Grundlage die entsprechende Würdigung erfahren hat.

Wiener klin. Wochenschrift.

#### Dritter Band:

Isolierte Zellen. Kolloide und Fermente. Muskel- und Nervenphysiologie. Ophthalmologie. Geschmack. Embryologie. Pharmakologie. Balneologie. Balneologie. Bakteriologie. Histologie. – Mk. 18.—, gebunden Mk. 20.—.

Mit dem vorliegenden III. Bande hat Hamburger ein Werk zum Abschluss gebracht, das als die erste in grossem Stile gehaltene und umfassende Darstellung eines ebenso jungen als weitreichenden Gebietes der theoretischen und praktischen Medizin mit Recht in weiten Kreisen grosse Beachtung gefunden hat. Ist es doch Hamburger gelungen, für die Darstellung eines so schwierigen Gebietes einen Ton zu finden, der z. T. recht komplizierte Fragen weiten Kreisen der Mediziner verständlich macht, und war er doch in der Lage, zu so vielen und zu so verschiedenen Punkten persönlich Stellung zu nehmen, da er das vorliegende Gebiet mit einer Vielseitigkeit wie wohl kein Anderer beherrscht. Gerade das letztere Moment verleiht auch dem hier zu besprechenden III. Bande seines Werkes einen besonderen Reiz. Denn in fast allen Kapiteln dieses Bandes, welcher die physikalische Chemie der isolierten Zellen, der Kolloide und Fermente, der Muskel- und Nerven Physiologie, der Ophthalmologie, des Geschmackes, der Embryologie, der Pharmakologie, der Balneologie, der Bakteriologie und der Histologie umfasst, finden wir eine Menge teils anregender teils klärender Bemerkungen des Autors. Unter den einzelnen Kapiteln des III. Bandes dürfte den inneren Mediziner und den prakt. Arzt überhaupt das Kapitel der Balneo-

# Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Von Professor Dr. H. J. Hamburger in Groningen.

logie besonders interessieren. Hier wirkt die massvolle Art, mit welcher Hamburger das auf diesem Gebiet sur Zeit vorliegende Material beurteilt, ausserordentlich wohltuend und ist durchaus geeignet, einer Überschätzung der auf diesem Gebiete durch die physikalische Chemie sur Zeit angebahnten theoretischen und praktischen Fortschritte vorsubeugen.

Wenn Ref. hier bereits bei Besprechung des I. Bandes von Hamburgers Werk sagte, dass men ihm dafür Dank schulde, dass er als ein fast zwei Jahrzehnte auf dem Gebiete der physikalischen Chemie in der Medizin tätiger Forscher sich der Mühe unterzogen hat, ein Werk zu schaffen, von dem man heute schon sagen kann, dass es für Jahrzehnte zur Belehrung aller auf dem Gebiete der physikalischen Chemie in der Medizin tätigen Arbeiter dienen wird, so kann er nach dem Erscheinen vom II. und III. Bande von Hamburgers Werk diese Bemerkung nur wiederholen.

Fortschritte der Medizin.

... Von dem gegenwärtigen Stand der Dinge eine eingehende Kenntnis und zugleich vortreffliche Anleitung zur Weiterarbeit zu geben, das ist aber — und das sei das Gesamturteil über das dreibändige Werk — dem Vorfasser, unterstütst von der Verlagsbuchhandlung, in geradesu mustergültiger Weise gelungen: Hamburgers "Osmotischer Druck und Ionenlebre" ist und bleibt ein Buch, welches in jedem theoretisch- wie klinisch-medizinischen Institute unentbehrlich sein wird, dessen Anschaffung jedem wissenschaftlich denkenden und strebenden Arzte dringend ans Herz zu legen ist, eine Fundgrube für jeden Biologen!

Zeitschr. f. allgem. Physiologie.

Mit diesem Werk ist der Groninger Physiologe, dem wir eine Reihe wertvoller physikalisch-chemischer Arbeiten über das Blut verdanken, einem wahren Bedürfnis entgegengekommen....

- .... In meisterhafter Weise hat es Hamburger verstanden, das ausgeseichnete Gebiet so zu bearbeiten, dass jede einzelne Frage für sich in objektivkritischer Weise gesichtet und für den Leser, der sich rasch zu orientieren wünscht,
  in zusammenfassender Weise beantwortet ist. Es ist überraschend, wie die wichtigsten Fragen der physiologischen und klinischen Hämatologie unter dem Einflusse der physikalischen Chemie in neue Beleuchtung gerückt sind....
- .... Sehr wertvoll ist auch die Aufnahme aller für den Laboratoriumsgebrauch wichtigen Zahlen in Tabellenform. Das Buch wird allen, die sich mit diesen Fragen beschäftigen, unentbehrlich sein.

  Münch, med. Wochenschrift.

Das Hamburgersche Werk in seiner Gesamtheit ist die zurzeit beste und ausführlichste Zusammenfassung der Leistungen der physikalischen Chemie für die theoretische Medizin und für die Klinik. Es kann als sicherer Wegweiser allen, die, sei es zur Orientierung, sei es zu weiterer eigener Forschung, die besprochenen Gebiete betreten, empfohlen werden.

Deutsche med. Wochensehrift.

. . . Hamburgers Buch darf nicht allein als das augenblicklich beste Lehrbuch der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf biologische und medizinische Probleme bezeichnet werden, sondern muss auch als ein Sammelwerk höchst instruktiver Monographien allgemeiner Natur anerkannt werden.

Korr.-Blatt f. Schweizer Arzte.

Das umfassende und ausgezeichnet bearbeitete Hamburgersche Buch wird für jeden, der sich mit physikalisch-chemischen Arbeiten abgibt, oder der sich in dieses neue Gebiet der Medizin einarbeiten will, von hohem Werte sein.

Zentralblatt f. innere Medizin.

# Ergebnisse der Physiologie.

#### Bearbeitet von

Olof Hammarsten, Upsala; W. D. Halliburton, London; A. Noll, Jena; Paul Th. Müller, Gras; A. Heffter, Bern; P. Morawitz, Marburg; H. Zwaardemaker, Utrecht; R. Tigerstedt, Helsingfors; A. Tschermak, Halle a. S.; K. Wessely, Berlin; H. Fitzing, Tübingen; O. Langendorff, Rostock; C. S. Sherrington, Liverpool; Leo Langstein, Berlin.

#### Herausgegeben von

L. Asher

und

K. Spiro Strassburg i. E.

#### Vierter Jahrgang.

I. und II. Abteilung:

### Biochemie, Biophysik und Psychophysik.

Mit 49 Abbildungen im Text.

Preis Mk. 25.60.

#### Auszug aus dem Inhaltsverzeichnis:

I. Abteilung: Biochemie.

- I. Zur Chemie der Galle. Von O. Hammarsten, Upsala.
- 11. Die Biochemie der peripheren Nerven. Von W. D. Halliburton, Loudon.
- III. Die Sekretion der Drüsenzelle. Von A. Noll, Jena.
- Die allgemeinen Lebensbedingungen der Mikroorganismen. Von P. Th. Müller, Graz.
- V. Die Ausscheidung k\u00f6rperfremder Substanzen im Harn. Von A. Heffter, Bern.
- VI. Die Chemie der Blutgerinnung. Von P. Morawitz, Marburg.

### II. Abteilung: Biophysik und Psychophysik.

- VII. Die physiologisch wahrnehmbaren Energiewanderungen. Von H. 8 waard om aker, Utrocht.
- VIII. Die Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien. Von R. Tigerstedt, Heleingfors.
  - Über die Grundlagen der optischen Lokalisation nach Höhe und Breite.
     Von A. Tschermak, Halle.
  - X. Der Flüssigkeits- und Stoffwechsel des Auges mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zu allgemein-physiologischen und biologischen Fragen. Von K. Wessely, Berliu, Mit vier Abbildungen im Text
- XI. Die Reizleitungsvorgänge bei den Pflanzen. Von H. Fitting, Tübingen. Mit zehn Abbildungen im Text.
- XII. Neuere Untersuchungen über die Ursache des Herzschlages. Von O. Langendortf, Rostock.
- XIII. Über das Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe und das Prinzip der gemeinsamen Strecke. Von C. S. Sherrington, Liverpool. Mit sechs Abbildungen im Text.
- XIV. Die Energiebilanz des Säuglings. Von L. Langstein, Berlin.

# Ergebnisse der allgemeinen Pathologie

und der

## pathologischen Anatomie.

Unter Mitwirkung von Fachgenossen

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Lubarsch, Zwickau i. S.

Prof. Dr. R. Ostertag.

= Zehnter Jahrgang. :

Mk. 32.-.

### Einführung

# experimentelle Entwickelungsgeschichte

### (Entwickelungsmechanik)

Dr. Otto Maas, a. o. Professor an der Universität München.

Mit 135 Figuren im Text. — Preis Mk. 7.—

Leider etwas verspätet gelangen wir dazu, ein Werk zu besprechen, dessen Erscheinen nicht nur für die Vertreter der Entwickelungeschichte, sondern auch für die Pathologen wertvoll gewesen ist. In wenigen Jahren hat sich die von W. Roux inaugurierte, durch Weismann, die Brüder Hertwig, Dreisch, Herbst u. a. geförderte neue Wissenschaft der Entwickelungsmechanik zu einem stattlichen Bau entwickelt. Eine Fülle interessanter Tatsachen ist festgestellt, zahlreiche neue überraschende Gesichtspunkte sind durch planmässiges Vorgehen gewonnen worden. Die gesamte Biologie hat für die Bewertung physikalisch-chemischer Einflüsse auf die Zelle einerseits, der noch — und vielleicht immer — unerklärlichen vitalen Reaktionen anderseits, wesentliche Förderung erfahren . . .

. . Hier wie bei den früheren Hauptkapiteln würde es zu weit führen, alle berührten Fragen auch nur zu erwähnen. Aber wir glauben schon durch den Hinweis auf die Grundanschauung und einzelne Ergebnisse des Maasschen Werkes seinen Wert einigermassen erwiesen zu haben. Die Bedeutung der Entwickelungsmechanik für Biologie und Pathologie wird durch diesen Grundriss in so klarer und einleuchtender Form dargestellt, dass wir demselben nur die weiteste Verbreitung wünschen können. Möchte er auch in pathologischen Laboratorien das teratologische Experiment weiterhin einführen helfen.

Beneke (Königsberg). Zentralblatt f. allgem. Pathologie.

# Das Experiment

#### zeitgemässe und einheitliche Methode medizinischer Forschung.

Dargestellt am Beispiel der Verdauungslehre.

Von

Prof. J. P. Pawlow in St. Petersburg. Übersetzt von Dr. A. Walther in St. Petersburg.

Prcis Mk. 1,30, .

Die

# Arbeit der Verdauungsdrüsen.

Vorlesungen

von

Professor J. P. Pawlow in St. Petersburg.

Autorisierte Übersetzung aus dem Russischen

VOL

Dr. A. Walther in St. Petersburg.

Mit einem Vorwort und Zusätzen des Verfassers.

Preis: M. 4.60.

In Form von acht Vorlesungen sind die Resultate zahlreicher Arbeiten Pawlows und seiner Schüler zusammengefasst und von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus behandelt. Das Buch beschäftigt sich mit den Verhältnissen der Magensaft- und Pankreassekretion. Die Versuche wurden an Tieren, denen ein sogen. Magenblindsack, resp. eine Pankreasfistel angelegt wurde, augestellt. Erstere Operation besteht darin, dass ein Lappen aus der Magenwand geschnitten wird und zu einem vollständigen, vom Magen abgetrenuten Blindsacke zusammengenäht und mit seiner Öffnung in die Bauchwunde eingepflanzt wird. Durch Untersuchung des aus dieser Fistel fliessenden Saftes bekommt man eine klare Vorstellung über quantitative und qualitative Verhältnisse der Sekretion. Auf diese Weise sind nun so wichtige und neue Tatsachen, die teils strittig waren, teils nur behauptet, aber nie bewiesen wurden, festgestellt worden, so dass dieses Buch als eine der wichtigsten literarischen Erscheinungen auf diesem Gebiete angesehen werden muss. . . .

# Die Hämolysine

und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre.

Von

Dr. H. Sachs,
Assistent am Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Mk. 1.60.

# Pathologische Anatomie und Krebsforschung.

Von Professor Dr. O. Lubarsch in Zwickau.

Mk. 1.30.

# Die Funktionsprüfung des Darms mittels der Probekost,

ihre Anwendung in der ärztlichen Praxis und ihre diagnostischen und therapeutischen Ergebnisse.

Von

Professor Dr. Adolf Schmidt,
Oberarzt am Stadtkrankenhause Friedrichstadt in Dresden.

Mit einer Tafel. - Preis Mk. 2.40.

# Mikroskopie der Harnsedimente.

Dr. Albert Daiber, Stuttgart,

Zweite umgearbeitete und vermehrte Auflage.

Mit 106 Abbildungen auf 59 Tafeln. - Preis M. 12.60.

Auszüge aus Besprechungen über die erste Auflage.

. . . . Es fehlt nicht an trefflichen Bildwerken, deren Inhalt im wesentlichen unserem Titelthema antspricht. Nichtsdestoweniger baben wir es dem Autor zu danken, dass er auf dem Gebiete der Uroskopie an die Öffentlichkeit mit einer neuen klinischen Diagnostik getreten ist, der kein Unbefangener die Vorzüge einer in bezug auf bildliche Darstellung sehr willkommenen Reich-baltigkeit und Originalität — die meisten Abbildungen sind selbstheobachtete

- sowie eines sehr mässigen Preises absprochen wird. physiologischen und bakteriologischen Laboratorium in Zürich zur Ehre gereicht

und sich zahlreichen Kollegen als hilfsbereiter Führer erweisen wird.

Deutsche Med, Wochenschrift. . . . Der vortrefflich ausgestattete, reichbaltige Atlas verdient lebhafte Empfehlung und weite Verbreitung um so mehr, als auch der begleitende, erklärende Text in knapper Form und wünschenswerter Vollständigkeit über Vorkommen besw. Darstellung der einzelnen Sedimentbildner erientiert, "Berliner Klin. Wordenschrift."

# Immunität und Disposition

### experimentellen Grundlagen.

Von

### Dr. Martin Jacoby,

Privatdozent an der Universität Heidelberg.

Mit zwei Kurven und fünf Abbildungen im Text. - Preis Mk. 4.60.

Dem auf dem Gebiete der Lehre von den Enzymen (Autolyse) und Toxinen viel erfahrenen Forscher ist es geglückt, auf 137 Seiten, denen sich eine Zusammenfassung des wesentlichen Inhalts der 25 Kapitel und ein Sachregister anschließt, in knappster Form, aber erschöpfend und fesselnd, die Entwickelung und den Stand unserer Konntnisse und Anschauungen über Immunitat und Disposition zu schildern und durch scharfe Kritik dem Leser ein wertvolles, nach allen Richtungen hin gut durchdachtes und durcharbeitetes Buch zu bieten.

Theropie der Gegenwart.

# Die Anwendung des Lichtes in der Medizin

mit besonderer Berücksichtigung von

### Professor Finsens Lebenswerk.

Von Dr. Valdemar Bie in Kopenhagen.

Mit 22 Abbildungen im Text und einem Porträt von Professor Finsen. Mk. 2.40.

# Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmungen.

Ihr praktischer Wert für die innere Medizin. Von Privatdozent Dr. S. Schoenborn, Heidelberg. Prem: Mk. 1.60.

Soeben erschien:

# Physiologisches Praktikum

Mediziner.

Dr. med. R. F. Fuchs, Privatdosent der Physiologie an der Universität Erlangen.

Mit 98 Abbildungen.

≣ Mk. 6.60, geb. Mk. 7.50. ≡

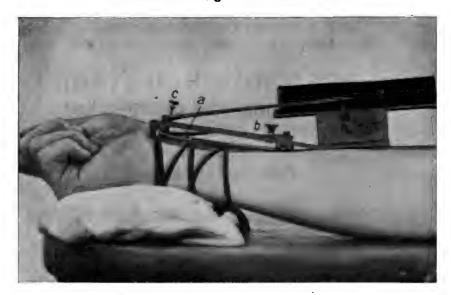


Fig. 25. Sphygmograph nach Marey.

Nach der obligatorischen Einführung des physiologischen Praktikums für Studierende der Medisin besteht sweifellos das Bedürfnis nach einer Anleitung, aus der sich der Praktikant über Anordnung, Ausführung und Zweck der Versuche orientieren kann, namentlich an grösseren Universitäten, wo die Leiter des Kurses sich nicht so eingehend mit den Einzelnen beschäftigen können. Das Buch von Fuchs erfüllt nun diese Forderungen in ausgezeichneter Weise. Ohne überflüssigen Ballast gibt es in klarer ansprechender Form doch so viel, dass der Praktikant sich im Notfalle auch ohne mündliche Unterweisung orientieren kann... Sehr anerkennenswert ist es nach Ansicht des Referenten, dass Fuchs auch neben den spesiell physiologischen Versuchen solehe beschrieben hat, die für den späteren klinischen Unterricht von Bedeutung sind, speziell die Untersuchung normaler Organe (Herztöne, Atemgeräusche, Augen, Ohren, Kehlkopf usw.) "Das physiologische Praktikum hat", wie Fuchs sehr treffend bemerkt, "die dankbare und vornehme Aufgabe, dem Kliniker in die Hände zu arbeiten, um ihm ein Studentenmaterial zuzuführen, das die praktisch physiologischen Voraussetzungen der Pathologie und klinischen Medizin aus eigener Anschauung kennt, denn es sollen Arzte, aber nicht Physiologen ausgebildet werden. Das Buch von Fuchs, das vom Verlag sehr liberal ausgestattet ist, wird sich zweifellos viele Freunde erwerben. Fortschritte der Medizin.

# Die Fettleibigkeit (Korpulenz) und ihre Behandlung

nach physiologischen Grundsätzen,

Von

Geh. Rat Prof. Wilhelm Ebstein, Göttingen.

Achte, sehr vermehrte Auflage.

Preis Mk. 3,60, geb. Mk. 4.60.

### Methodik

# der chemischen und mikroskopischen Untersuchungen

am Krankenbette.

Von

Dr. H. P. T. Oerum, Privatdozent in Kopenhagen.

Mit 20 Abbildungen im Text und 9 Tafeln. — Geb. Mk. 3.60.

# Die anatomischen Namen ihre Ableitung und Aussprache.

Von Privatdozent Dr. H. Triepel in Breslau.

Preis Mk. 2.-.

### Praktischer Leitfaden

der

# qualitativen und quantitativen Harn-Analyse

(nebst Analyse des Magensaftes) für Ärzte, Apotheker und Chemiker

von

Dozent Dr. Sigmund Fränkel in Wien, Mit 5 Tafeln. - Geb. Mk. 2.40.

## Die Vorgeschichte der Menschheit

im Lichte unserer entwickelungsgeschichtlichen Kenntnisse. Von Dr. Müller de la Fuente in Schlangenbad.

Mit Abb. im Text. - Preis Mk. 2.40.

# Nervenleben und Weltanschauung

hee

Wechselbeziehungen im deutschen Leben von heute.

Von

Dr. Willy Hellpach.

Preis Mk. 2 .-.

#### Jahresbericht

### Tier-Chemie Fortschritte

oder der

### Physiologischen und pathologischen Chemie.

Begründet von Richard Maly.

Fortgesetzt von

M. v. Nencki †. R. Andreasch.

XXXIV. Band: Über das Jahr 1904.

Herausgegeben und redigiert von

Prof. Rud. Andreasch in Graz

Dr. Karl Spiro in Strassburg.

Unter Mitwirkung von

Dr. L. Blum in Strassburg; Dr. St. Bondzyński, Univ.-Prof. in Lemberg; Dr. A. Bonanni, Univ.-Dozent in Rom; Dr. Martin Hahn, Univ.-Prof. in München; Dr. O. Hammarsten, Univ.-Prof. in Upsala; Dr. E. Hannig, Univ.-Dozent in Strassburg; Dr. Th. Henkel, Prof. in Weihenstephan; Dr. E. Herter, Univ.-Dozent in Berlin; Dr. F. G. Hopkins, Univ.-Prof. in Cambridge; Dr. M. Jacoby, Univ.-Dozent in Heidelberg; Dr. D. Lawrow, Univ.-Prof. in Jurjew (Dorpat); Dr. Leo Liebermann, Univ.-Prof. in Budapest; Dr. W. Lindemann, Univ.-Prof. in Kiew; Dr. O. Loew, Univ.-Prof. in Tokio; Dr. F. Lotmar in Bern; Dr. Magnus-Levy, Univ.-Prof. in Berlin; H. Schneider, Univ.-Assistentin in Strassburg; Dr. F. N. Schulz, Univ.-Prof. in Jena; Dr. E. Weinland, Univ.-Dozent in München; Dr. H. Zeehuisen, Univ.-Prof. in Utrecht; Dr. E. Zunz, Univ.-Dozent in Brüssel.

Preis: Mk. 36 .-

#### Inhaltsübersicht.

I. Eiweissstoffe und verwandte Körper. — II. Fette, Fettbildung und Fettresorption. — III. Kohlebydrate. — IV. Verschiedene Körper. — V. Blut. — VI. Milch. — VII. Harn und Schweiss. — VIII. Verdauung. — IX. Leber und Galle. — X. Knochen und Knorpel. — XI. Muskeln und Nerven. — XII. Verschiedene Organe. — XIII. Niedere Tiere. — XIV. Oxydation, Respiration, Perspiration. — XV. Gesamtstoffwechsel. — XVI. Pflanzen-Physiologie. — XVII. Physiologie. — XVIII. Physiologie. — X XVII. Pathologische Chemie. — XVIII. Enzyme, Fermentorganismen, Fäulnis, Desinfektion. — XIX. Infektion, natürliche und künstliche Immunität, antigene Körper (Toxine etc.) und Antikörper (Heilsera etc.) - Sachregister. - Autorenregister.

### Neubauer und Vogel

### **Anleitung**

qualitativen und quantitativen

# Analyse des Harns.

Zehnte umgearbeitete und vermehrte Auflage.

Analytischer Teil.

In dritter Auflage bearbeitet von

Dr. H. Huppert,
o. 8. Professor der medizinischen Chemie an der k. k. deutschen Universität zu Prag. Mit 55 Holzschnitten und 4 Tafeln.

· Preis Mk. 17.65, gebunden Mk. 19.60. -

#### Die

# Methoden der praktischen Hygiene.

# Lehrbuch zur hygienischen Untersuchung und Beurteilung

### Ärzte, Chemiker und Juristen.

Von

Dr. K. B. Lehmann,

Professor der Hygiene und Vorstand des Hygienischen Instituts der Universität Würzburg.

Preis Mk. 18.60, geb. Mk. 20.60.

Ziveite erweiterte, vollkommen umgearbeitete Auflage.

Mit aufrichtiger Freude wird jeder Fachgenosse das Erscheinen der zweiten Auflage von Lehmanns Methoden begrüssen. In den seit der ersten Auflage verflossenen zehn Jahren ist gerade die hygienische Methodik einer solchen zielbewussten Verbesserung und Vervollständigung unterworfen worden, dass eine erneute übersichtliche Zusammenstellung des reichen, überall zerstreuten Materials ein Bedürfnis darstellte. Aber das vorliegende Lehrbuch ist weit da-von entfernt, nur eine Zusammenstellung zu bringen; Seite für Seite merkt man, dass L. nicht nur die gesamte Literatur beherrscht, sondern auch aus eigener praktischer Erfahrung heraus spricht. Es bedarf nicht des Hinweises, dass gerade hierdurch das Erscheinen des Werkes su einem bedeutsamen wird. Es wird jeder sicher gehen und sum Ziele gelangen, der sich dieser vortrefflichen, zuverlässigen Führung Schmids Jahrbücher. anvertraut.

C. W. Kreidels Verlag in Wiesbaden.

Durch jede Buchhandlung und Postanstalt des In- und Auslandes zu beziehen:

#### Zeitschrift

# Analytische Chemie.

Begründet von

### R. Fresenius.

Herausgegeben von den Direktoren und Inhabern des Chemischen Laboratoriums Fresenius zu Wiesbaden:

#### Dr. Heinrich Fresenius,

Geheimer Regierungsrat und Professor, Vorstand der agrikultur ehemischen Versuchsstation der Landwirtschaftskammer für den Regierungsbezirk Wiesbaden.

### Dr. Wilhelm Fresenius und Dr. Ernst Hintz.

Professor

Jährlich erscheinen 12 Hefte.

#### Preis 18 Mark.

Das erste Heft des neuen Jahrgangs legt jede Buchhandlung zur Ansicht vor, auch ist die Verlagshandlung bereit, derartige an sie gelangende Wünsche zu erledigen.

•

.

.

